



Brasília, DF | Julho de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 911

Abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida para o tratamento de indivíduos com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm)

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900—Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Layssa Andrade Oliveira – UATS/HAOC

Ludmila Peres Gargano – UATS/HAOC

Rosa Camila Lucchetta – UATS/HAOC

Monitoramento do horizonte tecnológico

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA)

Igor Myron

Maurice de Torrenté

Sara Mota

Tainã Queiroz

Mônica Nunes de Torrenté

Situação patentária

Munike Goncalves Guimaraes – CGITS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

SIGLAS E ABREVIATURAS

Sigla	Descrição
ACE	Análise de custo-efetividade
ACU	Análise de custo-utilidade
AIO	Análise de impacto orçamentário
ARAT	Terapia direcionada ao eixo do receptor androgênico (<i>androgen receptor axis-targeted</i>)
AV	Anos de vida
AVAQ	Anos de vida ajustados pela qualidade
BPS	Banco de Preços em Saúde
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CPSCm	Câncer de próstata sensível à castração e metastático
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
GnRH-a	Agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas
HR	<i>Hazard ratio</i>
LH	Hormônio luteinizante (<i>Luteinizing Hormone</i>)
MS	Ministério da Saúde
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAA	Antiandrogenicos nao esteroides (<i>Nonsteroidal AntiAndrogen</i>)
RA	Receptor de androgênio
RoB 2.0	Risk of Bias 2.0
RS	Revisão sistemática
PartSA	Análise de sobrevida particionada
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
SMC	Scottish Medicines Consortium
TPA	Terapia de privação androgênica

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. GRÁFICO DE FLORESTA MOSTRANDO COMPARAÇÕES COM DOCETAXEL+TPA PARA O DESFECHO DE SG. FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA. LEGENDA: ABI: ABIRATERONA; APA: APALUTAMIDA; DARO: DAROLUTAMIDA; DOCE: QUIMIOTERAPIA COM DOCETAXEL; ENZA: ENZALUTAMIDA; TPA: TERAPIA DE PRIVAÇÃO ANDROGÊNICA.....	33
FIGURA 2. GRÁFICO DE FLORESTA MOSTRANDO COMPARAÇÕES COM DOCETAXEL+TPA PARA O DESFECHO DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO. FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA. LEGENDA: ABI: ABIRATERONA; APA: APALUTAMIDA; DARO: DAROLUTAMIDA; DOCE: DOCETAXEL; ENZA: ENZALUTAMIDA; TPA: TERAPIA DE PRIVAÇÃO ANDROGÊNICA.....	34
FIGURA 3. GRÁFICO DE FLORESTA MOSTRANDO COMPARAÇÕES COM DOCETAXEL+TPA PARA O DESFECHO DE SLPr. FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA. LEGENDA: ABI: ABIRATERONA; APA: APALUTAMIDA; DARO: DAROLUTAMIDA; DOCE: DOCETAXEL; ENZA: ENZALUTAMIDA; TPA: TERAPIA DE PRIVAÇÃO ANDROGÊNICA.....	35
FIGURA 4. GRÁFICO DE FLORESTA MOSTRANDO COMPARAÇÕES COM ENZALUTAMIDA+TPA PARA O DESFECHO DE TEMPO ATÉ DETERIORAÇÃO DA QVRS PELO FACT-P. FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA. LEGENDA: ABI: ABIRATERONA; APA: APALUTAMIDA; ENZA: ENZALUTAMIDA; TPA: TERAPIA DE PRIVAÇÃO ANDROGÊNICA.....	36
FIGURA 5. GRÁFICO DE FLORESTA MOSTRANDO COMPARAÇÕES COM DOCETAXEL+TPA PARA EVENTOS ADVERSOS GRAU ≥ 3 . FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA. LEGENDA: ABI: ABIRATERONA; APA: APALUTAMIDA; DARO: DAROLUTAMIDA; DOCE: DOCETAXEL; ENZA: ENZALUTAMIDA; TPA: TERAPIA DE PRIVAÇÃO ANDROGÊNICA.....	36
FIGURA 6. MODELO CONCEITUAL DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA CONSIDERANDO ESTADOS DE SAÚDE. FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA.....	33
FIGURA 7. CURVAS DE KM E PROJETADAS PARA SG E SLP DO COMPARADOR DOCETAXEL + TPA (EXTRAPOLAÇÃO WEIBULL). FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA.....	35
FIGURA 8. PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE DAS TECNOLOGIAS AVALIADAS COMPARADOS AO DOCETAXEL. FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA.....	40
FIGURA 9. CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE (CEAC). FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA.....	40
FIGURA 10. COMPARAÇÃO ENTRE CENÁRIO REFERÊNCIA E OS CENÁRIOS PROPOSTOS. FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA.....	47
FIGURA 11. COMPARAÇÃO ENTRE CENÁRIO REFERÊNCIA E OS CENÁRIOS PROPOSTOS CONSIDERANDO APENAS CUSTOS DIRETOS DE AQUISIÇÃO. FONTE: ELABORAÇÃO PRÓPRIA.....	48
FIGURA 12 - TECNOLOGIAS CITADAS NA CONSULTA PÚBLICA Nº 23/2024. FONTE: CONSULTA PÚBLICA Nº 23/2024, CONITEC.....	66
FIGURA 13. GRÁFICO DE FLORESTA MOSTRANDO ANÁLISE DE SUBGRUPO PARA SG DE PACIENTES COM BAIXO VOLUME DE DOENÇA, COMPARANDO AS TECNOLOGIAS À TPA SOZINHA. FONTE: EXTRAÍDO DE MANDEL ET AL., (2023).	69

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA ABIRATERONA.....	41
QUADRO 2. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA APALUTAMIDA.....	43
QUADRO 3. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA DAROLUTAMIDA.....	44
QUADRO 4: FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA ENZALUTAMIDA.....	45
QUADRO 5. PREÇO DAS TECNOLOGIAS NO BRASIL, E O CUSTO ANUAL DE TRATAMENTO ESTIMADO.....	46
QUADRO 6. PERGUNTA PICOS (POPULAÇÃO, INTERVENÇÃO, COMPARADOR, OUTCOMES [DESFECHO] E STUDY TYPES [TIPOS DE ESTUDOS]).....	47
QUADRO 7. CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DOS ESTUDOS INCLuíDOS.....	30
QUADRO 8. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PARA PACIENTES COM CPSCM PARA O DESFECHO SOBREVIDA GLOBAL.....	30
QUADRO 9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PARA PACIENTES COM CPSCM: SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO.....	31
QUADRO 10. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	31
QUADRO 11. VALORES DE UTILIDADE UTILIZADOS NO MODELO.....	37
QUADRO 12. PARÂMETROS VARIADOS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA O DESFECHO AVAQ.....	38
QUADRO 13. ESTIMATIVA DE PACIENTES ELEGÍVEIS PARA CÁLCULO DA AIO.....	42
QUADRO 14. MARKET SHARE UTILIZADO NA AIO.....	43
QUADRO 15. PARÂMETROS VARIADOS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA.....	45
QUADRO 16 - MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA SENSÍVEL À CASTRAÇÃO E METASTÁTICO (CPSC).....	51
QUADRO 17. RESUMO DAS RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	54

QUADRO 18 - RESULTADO DAS ANÁLISES ECONÔMICAS CONSIDERANDO CONTRIBUIÇÕES DA CP E DESCONTO PROPOSTO PELO FABRICANTE DA DAROLUTAMIDA. 75

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. CUSTOS, RCU E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE/UTILIDADE..... 39

TABELA 2. VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DA RCUI OBTIDOS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE UNIVARIADA..... 41

TABELA 3. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO CONSIDERANDO CUSTO DE AQUISIÇÃO, MONITORAMENTO E ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES..... 47

TABELA 4. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO CONSIDERANDO APENAS CUSTO DE AQUISIÇÃO..... 49

TABELA 5 - CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 23/2024 - ABIRATERONA, APALUTAMIDA, DAROLUTAMIDA E ENZALUTAMIDA PARA O TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS COM CÂNCER DE PRÓSTATA SENSÍVEL À CASTRAÇÃO E METASTÁTICO (CPSCM) (N=173). 60

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	11
2	CONFLITOS DE INTERESSE	11
3	RESUMO EXECUTIVO	31
4	INTRODUÇÃO	37
4.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	37
4.2	TRATAMENTO RECOMENDADO	38
5	FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS	41
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	41
5.2	PREÇOS E CUSTO DA TECNOLOGIA.....	46
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	47
6.1	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS E PARTICIPANTES INCLUÍDOS	48
6.2	EFEITOS DESEJÁVEIS	33
6.3	EFEITOS INDESEJÁVEIS	36
7	AValiação DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	37
8	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	30
9	AValiação ECONÔMICA	31
9.1	MÉTODOS	32
9.2	RESULTADOS	39
10	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	42
10.1	MÉTODOS	42
10.2	RESULTADOS PARA O CASO-BASE	46
10.3	RESULTADOS CONSIDERANDO APENAS CUSTO DE AQUISIÇÃO DAS TECNOLOGIAS AVALIADAS	48
11	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	50
12	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	52
13	ACEITABILIDADE.....	53
14	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	53
15	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	54
16	CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
17	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	58
18	CONSULTA PÚBLICA	58
2.5.	CONTRIBUIÇÕES PARA O TÓPICO EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	68
2.6.	CONTRIBUIÇÕES PARA O TÓPICO ESTUDOS ECONÔMICOS	73
2.7.	PROPOSTAS COMERCIAIS DOS FABRICANTES DAS TECNOLOGIAS AVALIADAS	74
2.8.	OUTRAS CONTRIBUIÇÕES.....	76
19	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	77
20.	DECISÃO	78
21.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
	APÊNDICE 1 – MÉTODOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	89
	APÊNDICE 2 – PROCESSO DE SELEÇÃO DOS REGISTROS.....	96
	APÊNDICE 3 – ESTUDOS PRIMÁRIOS INCLUÍDOS NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS E NO PTC.....	98
	APÊNDICE 4 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	99
	APÊNDICE 5 – RESULTADOS DETALHADOS DAS META-ANÁLISES DIRETAS E DA REDE	103
	APÊNDICE 6 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	113

APÊNDICE 7 - CUSTOS DAS ANÁLISES ECONÔMICA	114
APÊNDICE 8 – PARÂMETROS PARA EXTRAPOLAÇÃO DAS CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA	116
APÊNDICE 9 – CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	117
APÊNDICE 10 – ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	121
APÊNDICE 11 – RESULTADOS COMPLEMENTARES PARA O IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	125
APÊNDICE 12 – RESULTADOS DAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	128
APÊNDICE 13 – SITUAÇÃO PATENTÁRIA	136

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação **abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida** para o tratamento de adultos com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm) no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos do presente relatório são: avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário relacionados aos tratamentos com **abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida** para a referida população.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologias: Abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida combinadas à terapia de privação androgênica (TPA, agonistas de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH-a) (i.e., goserrelina) ou orquiectomia bilateral).

Indicação: Adultos diagnosticados com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: O câncer de próstata é uma neoplasia maligna com grande impacto em saúde pública, sendo a segunda neoplasia mais comum entre os homens. Estima-se que, entre os anos de 2020 e 2022, ocorreram 65.840 novos casos de câncer de próstata no Brasil a cada ano. A TPA é a base do tratamento do câncer de próstata, e o câncer avançado que responde ao tratamento hormonal é classificado como CPSCm. Estudos recentes demonstraram que a adição de novos agentes direcionados ao eixo do receptor de andrógeno (*androgen receptor-axis targeted*, ARAT) (apalutamida, darolutamida e enzalutamida), assim como o inibidor da síntese de androgênios (abiraterona), à TPA em homens com CPSCm pode melhorar a sobrevida geral e a sobrevida livre de progressão em comparação com TPA isoladamente, ao passo que diretrizes clínicas atualmente desaconselham o uso da TPA isolada nesta população. Abiraterona é recomendada no SUS para pacientes com CP resistente à castração com uso prévio de quimioterapia, mas não para CPSCm.

Pergunta de pesquisa: Abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida, combinados à TPA são mais eficazes e seguros no tratamento de indivíduos com CPSCm comparados às opções usuais na prática clínica do SUS? Consideram-se opções usuais a quimioterapia com docetaxel ou antiandrogênicos não esteroides (NSAA, bicalutamida ou flutamida) combinados à TPA, ou TPA sozinha.

Síntese das evidências científicas: Foram identificados nove ECRs de fase 3 que avaliaram abiraterona em monoterapia ou associada a docetaxel (terapia tripla), apalutamida, darolutamida associada a docetaxel (terapia tripla), docetaxel e enzalutamida em pacientes com CPSCm. Todos os tratamentos foram combinados à TPA. Na meta-análise indireta, todas as intervenções foram superiores quando comparadas ao docetaxel + TPA com certeza na evidência que variou de alta a moderada. Apalutamida + TPA e darolutamida + docetaxel + TPA foram as alternativas com melhor benefício em termos de SG (HR 0,65; IC95% 0,52-0,83; e HR 0,68; IC95% 0,57-0,81, respectivamente). O docetaxel + TPA foi superior apenas na comparação com a TPA sozinha. Semelhantemente, todas as intervenções foram superiores ao docetaxel + TPA para a sobrevida livre de progressão. A darolutamida + TPA e abiraterona + docetaxel + TPA foram as alternativas com melhor benefício neste desfecho (HR 0,36; IC95% 0,30-0,43; e HR 0,38; IC95% 0,31-0,47, respectivamente). Com relação aos eventos adversos graves, as análises indiretas demonstraram que o docetaxel + TPA apresenta maior risco de EAs grau ≥ 3 quando comparado com TPA sozinha, apalutamida e enzalutamida. Não foram

identificadas diferenças significativas no perfil de segurança do docetaxel quando comparado à darolutamida + docetaxel e abiraterona.

Avaliação econômica: Foi realizada uma análise de sobrevida particionada (PartSA) a partir das curvas de SG e SLP do docetaxel, extrapoladas para o horizonte temporal de 20 anos e ajustadas pelos HR de cada comparador gerados na meta-análise indireta. As intervenções que apresentaram maiores ganhos em efetividade no horizonte temporal de 20 anos foram apalutamida e darolutamida + docetaxel (1,06 e 1,00 AVAQ, respectivamente). Os medicamentos com maior custo incremental foram apalutamida e enzalutamida (R\$ 584.681 e R\$ 433.912, respectivamente). Apenas a abiraterona, seja em monoterapia ou associada ao docetaxel, foi custo efetiva para o limiar de R\$ 120.000 (razão de custo-utilidade incremental [RCUI] de R\$ 49.899 e R\$ 51.495 por AVAQ ganho). A RCUI da darolutamida, apalutamida e enzalutamida foram de, respectivamente, R\$ 551.832, R\$ 654.789 e R\$ 319.758 por AVAQ ganho. A TPA sozinha apresentou pior efetividade e menor custo quando comparado ao docetaxel + TPA. As análises de sensibilidade corroboraram os resultados apresentados no caso base, demonstrando que apenas a abiraterona (associada ou não ao docetaxel) é custo-efetiva considerando o limiar de R\$120.000 por AVAQ.

Análise de impacto orçamentário (AIO): Na AIO, considerou-se o cenário de referência como aquele em que todos os pacientes são elegíveis à TPA + quimioterapia (cerca de 77.000 indivíduos ao ano), e foi comparado com cinco cenários alternativos, os quais simulam a incorporação de cada uma das tecnologias avaliadas (abiraterona, abiraterona com docetaxel, apalutamida, enzalutamida e darolutamida com docetaxel). Para todos os cenários alternativos, assumiu-se a mesma taxa de difusão de mercado de 10% ao ano. Um sexto cenário foi avaliado, no qual a abiraterona estaria disponível tanto em monoterapia quanto associada ao docetaxel. Na AIO elaborada a partir da estimativa epidemiológica, a incorporação da abiraterona resultaria em um IO acumulado em cinco anos de R\$ 164.556.064 quando em monoterapia e de R\$ 270.343.135 quando associado ao docetaxel. Num cenário onde a abiraterona estaria disponível tanto em monoterapia quanto associado ao docetaxel, o IO acumulado em cinco anos foi de R\$ 292.481.195. Estes são os cenários que apresentam menor IO, seguidos pelo cenário de incorporação darolutamida (R\$ 3.024.651.611), enzalutamida (R\$ 4.587.531.936) e apalutamida (R\$ 5.379.034.320). Estes valores são justificados pelo alto custo de aquisição das tecnologias e do uso contínuo do tratamento até a progressão da doença. A principal variável de incerteza apontada pela análise de sensibilidade para os cenários de incorporação da abiraterona foi a aplicação do fator de correção para custos, que esteve associado a economia para o sistema (IO negativo). Para os demais cenários (darolutamida, enzalutamida e apalutamida), o principal parâmetro que afetou as estimativas de IO foi a taxa de ocorrência de CPSCm na população. Este parâmetro tem especial influência nos cenários onde o custo de aquisição das tecnologias é expressivamente superior ao comparador, o que levará à maior incerteza relacionada ao número absoluto de pacientes elegíveis.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas duas tecnologias para compor o tratamento de câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm). São elas: saruparib, um inibidor de PARP-1 e relugolix, um antagonista do hormônio

liberador de gonadotrofina. O relugolix tem registro sanitário na EMA e FDA para a condição deste relatório e a sua avaliação pelas agências NICE e CADTH está em desenvolvimento no momento.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 13/2024 esteve aberta de 01/03/2024 a 13/03/2024 e quatro pessoas se inscreveram. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente a todos os inscritos. No relato, o participante afirma que utiliza apalutamida e Zoladex®. Nesse sentido, vem apresentando bons resultados, como redução do tamanho da próstata e dos níveis de testosterona e PSA, além da não progressão de metástases ósseas.

Recomendações de agências internacionais de ATS: No NICE (Reino Unido), as tecnologias disponíveis para os pacientes com CPSCm são docetaxel, enzalutamida e darolutamida, ao passo que a apalutamida está disponível apenas quando o paciente não puder receber docetaxel. No SMC (Escócia), os medicamentos abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida estão disponíveis através de Esquema de Acesso de Pacientes (PAS) ou acordo de preço. No PBAC (Austrália) não foram identificadas recomendações para o uso de abiraterona ou darolutamida para pacientes com CPSCm, ao passo que apalutamida e enzalutamida estão recomendadas mediante a acordo de acesso ao paciente. No CADTH (Canadá), os benefícios clínicos da enzalutamida, darolutamida e apalutamida foram reconhecidos como importantes para CPSCm, entretanto, não eram custo-efetivos pelos preços praticados, sendo recomendado reembolso mediante redução considerável dos preços.

Considerações finais: Pacientes com CPSCm podem se beneficiar da abiraterona associada ou não ao docetaxel, apalutamida, darolutamida e enzalutamida em termos de SG e SLP, com certeza na evidência que variou de moderada a alta. Entretanto, apenas a abiraterona (em monoterapia ou combinada à quimioterapia) resultou em estimativas de custo-efetividade dentro do limiar de disposição a pagar alternativo de R\$ 120.000 por AVAQ ganho. Para tanto, o SUS deveria investir de R\$ 164.556.064 a R\$ 292.481.195 em cinco anos, a depender do tratamento à base de abiraterona considerado. Cabe ainda destacar que parte dos pacientes com CPSCm pode não estar apto a receber quimioterapia com docetaxel associada à TPA, o que resulta em necessidade não atendida, considerando que a TPA isolada não é recomendada atualmente.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do comitê de medicamentos, presentes na 128ª Reunião da Conitec realizada no dia 11 de abril de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da abiraterona e da abiraterona associada ao docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de próstata sensível à castração metastático (CPSCm), tendo em vista os benefícios clínicos e a relação de custo-efetividade favoráveis apresentados. Os membros também deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação dos medicamentos enzalutamida, darolutamida e apalutamida para tratamento de pacientes com CPSCm devido às razões de custo-efetividade desfavoráveis e impacto orçamentários elevados.

Consulta pública: A Consulta Pública nº23 foi realizada entre os dias 24/05/2024 e 12/06/2024. Foram recebidas 173 contribuições, sendo que 171 (98,8%) expressaram a opinião de que as tecnologias em questão devem ser incorporadas no SUS, 1 (0,6%) expressou não ter opinião formada e 1 (0,6%) expressou que as tecnologias não devem ser incorporadas. Como resultado da análise e conteúdo temática de todas as contribuições observou-se que, os participantes mencionaram a efetividade de todos os medicamentos em avaliação, com ganho em sobrevida livre de progressão metastática, menos eventos adversos e melhora na qualidade de vida. Defendem o acesso equitativo aos medicamentos e mais opções terapêuticas para a doença. Os respondentes que referiram experiência com as tecnologias mencionaram a eficiência, aumento de sobrevida, ausência ou poucos eventos adversos e melhor aceitação dos medicamentos e melhoras substanciais na vida diária. O acesso aos medicamentos foi identificado como uma barreira crítica. Aqueles com experiência com outras tecnologias reconhecem-nas como importantes, mas insuficientes e inferiores aos medicamentos em avaliação, inclusive no modo de administração e eventos adversos que provocam. Foram identificadas 123 (71,1%) contribuições vazias para as evidências clínicas e 138 (79,8%) para estudos econômicos. As contribuições recebidas quanto às evidências científicas destacaram os benefícios clínicos e o perfil de segurança, reforçando os potenciais benefícios das quatro tecnologias na qualidade de vida, controle da doença e redução da progressão. Não foram identificadas novas evidências elegíveis à revisão sistemática que alterem os resultados descritos na apresentação inicial. As contribuições relacionadas aos estudos econômicos opinavam que o “custo-benefício” das tecnologias foi favorável e há potencial para economizar recursos públicos com internações e outros tratamentos. Parte das contribuições dizia respeito ao subgrupo de pacientes com baixo volume de doença para os quais não seria desejável a docetaxel + TPA, entretanto não foi possível estimar a RCEI e o IO para as tecnologias neste cenário comparado à TPA sozinha. Principais argumentos mencionavam a importância dos medicamentos darolutamida, apalutamida e enzalutamida nos casos em que o paciente não fosse elegível à abiraterona, ou quando seu uso não fosse desejável. Um fabricante (darolutamida) apresentou proposta de desconto e proposta de compartilhamento de risco, entretanto a RCEI permaneceu acima do limiar de CE proposto pela Conitec.

Recomendação final: O Comitê de Medicamentos, em sua 131ª Reunião Ordinária, no dia 03 de junho de 2024, deliberou, por unanimidade, recomendar a incorporação da abiraterona em monoterapia ou associada ao docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSPm), e a não incorporação dos medicamentos enzalutamida, darolutamida e apalutamida para o tratamento de pacientes com CPSCm, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. A recomendação desfavorável à incorporação da enzalutamida, darolutamida e apalutamida foi justificada pelas razões de custo-efetividade incrementais acima do limiar alternativo utilizado no SUS e os altos impactos orçamentários estimados para a incorporação dessas tecnologias. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 908/2024.

Decisão: incorporar a abiraterona em monoterapia ou associada ao docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm), conforme protocolo do Ministério da Saúde, e não incorporar os medicamentos enzalutamida, darolutamida e apalutamida para tratamento de pacientes com CPSCm,

publicada no Diário Oficial da União, número 163, seção 1, página 140, em 23 de agosto de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	<p>Preço PMVG 18% para as seguintes apresentações*:</p> <p>Abiraterona 250 mg - R\$ 53,63 Apalutamida 60 mg – R\$ 95,96 Darolutamida 300 mg- R\$ 94,58 Enzalutamida 40 mg – R\$ 94,58</p> <p>*A concentração de 500 mg da abiraterona não foi incluída nas análises econômicas e não será apresentada nesse compêndio.</p>
Preço final para incorporação	<p>Abiraterona 250 mg - R\$ 5,80 Apalutamida 60 mg – R\$ 71,46 Darolutamida 300 mg- R\$ 60,80 Enzalutamida 40 mg – R\$ 59,00</p>
Diferença em relação ao preço CMED 18%	<p>Abiraterona 250 mg – R\$ 47,83 (824,00%) Apalutamida 60 mg – R\$ 24,50 (34,20%) Darolutamida 300 mg- R\$ 33,78 (55,50%) Enzalutamida 40 mg – R\$ 35,58 (60,30%)</p>
Custo anual de tratamento por paciente	<p>Abiraterona 250 mg - R\$ 8.468,00 Apalutamida 60 mg – R\$ 104.331,60 Darolutamida 300 mg- R\$ 88.768,00 Enzalutamida 40 mg – R\$ 86.140,00</p>
RCEI final (em relação à terapia de privação androgênica (TPA) + docetaxel)	<p>Abiraterona + Terapia de privação androgênica (TPA) - R\$ 49.899,00/AVAQ Abiraterona + Terapia de privação androgênica (TPA) = docetaxel - R\$ 51.495,00/AVAQ Apalutamida + TPA – R\$ 552.478,00/AVAQ Darolutamida + TPA + docetaxel – R\$ 512.377,00/AVAQ Enzalutamida + TPA – R\$ 654.910/AVAQ</p>
População estimada	2025 – 75.281; 2026 – 75.966; 2027 – 76.626; 2028 – 77.263; 2029 – 77.865
Impacto orçamentário incremental (taxa de difusão de 10% a 50%, em cinco anos, somente custo de aquisição das tecnologias)	<p><u>Tabela 4, página 49 /Quadro 18, página 75 (em R\$)</u></p> <p>Abiraterona</p> <p>2025: 14.741.090; 2026: 52.345.635; 2027: 56.329.457; 2028: 65.309.311; 2029: 86.853.429; acumulado: 275.578.923</p> <p>Abiraterona + docetaxel</p> <p>2025: 64.589.348; 2026: 59.459.168; 2027: 65.313.664; 2028: 87.592.333; 2029: 115.969.067; acumulado: 392.923.580</p> <p>Apalutamida</p> <p>2025: 742.871.099; 2026: 869.862.785; 2027: 1.033.199.614; 2028: 1.264.702.911; 2029: 1.559.029.229; acumulado: 5.469.665.639</p>

Darolutamida + docetaxel (somente fornecido valor acumulado)

Acumulado: R\$ 4.436.905.915

Enzalutamida

2025: 604.677.828; 2026: 725.700.136; 2027: 877.822.297; 2028: 1.092.416.286; 2029: 1.363.625.497; acumulado: 4.664.242.044

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de próstata é uma neoplasia maligna que acomete majoritariamente as células epiteliais dos ácinos e/ou ductos do tecido glandular periférico da próstata. Por esta apresentação, o câncer de próstata também é frequentemente conhecido como adenocarcinoma (90% dos casos), ao passo que subtipos raros de câncer de próstata podem ser do tipo sarcomas e linfomas (1).

A etiologia do câncer de próstata é, em grande parte, desconhecida. Entretanto, os principais fatores de risco identificados são: idade avançada, etnia (mais frequente em negros), histórico familiar da doença, alterações genéticas e epigenéticas em genes associados a neoplasias, níveis androgênicos aumentados, obesidade, tabagismo, dietas ricas em cálcio e laticínios e pobres em alfa-tocoferol e selênio (2). Outro importante fator de risco está relacionado à ocupação laboral, tais como, radiologista, bombeiros e operários de usinas de eletrônicos e eletrodos, uma vez que esses indivíduos encontram-se mais frequentemente expostos ao contato com agentes carcinogênicos (arsênio, cádmio, radiação ionizante e elementos radioativos) (3).

O câncer de próstata é, atualmente, a segunda neoplasia mais comum entre os homens em todo o mundo e compreende 13,5% de todos os diagnósticos de câncer nesta população. Estima-se que a taxa de incidência seja de 29,3 casos em 100.000 homens, com um risco global cumulativo ao longo da vida de 3,73% (4,5). Países com índice de desenvolvimento humano (IDH) mais elevados, como EUA, Reino Unido e Japão, apresentam taxas de incidência de câncer de próstata significativamente mais altas que países com IDH baixo a médio (como China, Índia e Brasil) (6). O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou 65.840 novos casos de câncer de próstata no Brasil a cada ano, entre os anos de 2020 e 2022 (7).

O câncer de próstata é considerado um câncer de bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente. As taxas de sobrevivência ao câncer de próstata têm melhorado nas últimas décadas, sendo que a sobrevida em 5 anos nos EUA aumentou de 66,9% para 97,8%, desde 1975 a 2016 (8). No ano de 2017, no Brasil, ocorreram 15.391 óbitos devido ao câncer de próstata, o equivalente ao risco de 15,25/100 mil homens (9).

O rastreamento é uma das estratégias mais importantes para o diagnóstico precoce do CPa, uma vez que a maioria dos pacientes é assintomática. Em países onde esse rastreamento é rotina, a maioria dos diagnósticos é feita quando a doença ainda está confinada apenas ao órgão (10). Taxas elevadas (acima de 4 ng/mL) de níveis séricos do PSA e alteração da consistência ou presença de nodulação pelo toque retal na próstata

são as principais suspeitas diagnósticas do câncer de próstata (11). Já a confirmação diagnóstica pode ser feita por biópsia guiada por ultrassonografia e em casos específicos por biópsia guiada por ressonância magnética (12). No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) não recomenda o rastreamento populacional, e sim a realização do PSA (do inglês - *Prostate-Specific Antigen*) como ferramenta diagnóstica (13).

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Adenocarcinoma de Próstata, o estadiamento da doença é determinado pelos critérios T (tumor), N (linfo-nódo) e M (metástases) da União Internacional Contra o Câncer (UICC), e a graduação histopatológica, pelo escore de Gleason (12,14). Ainda, é possível diferenciar o câncer de próstata de acordo com a resposta ou progressão da doença após terapia de privação androgênica (TPA) como sensível ou resistente. Pacientes classificados como sensíveis à castração são aqueles que não receberam TPA anterior no cenário metastático ou dentro de seis meses do início da TPA. Esta classificação será melhor explanada a seguir.

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento do câncer de próstata é determinado em função do estadiamento e histopatologia do tumor, prognóstico e características do paciente. Nos casos de doença localizada e de baixo risco, as opções terapêuticas envolvem conduta expectante/vigilância ativa e cirurgia de remoção total da próstata (prostatectomia radical) com objetivo curativo (15). De acordo com as DDT do Adenocarcinoma de Próstata, pacientes no estágio inicial podem ainda ser elegíveis para radioterapia/braquiterapia e terapia de privação (ou supressão) androgênica (TPA) a depender do risco de recidiva da doença (15).

Já para pacientes com câncer de próstata avançado ou localmente avançado, não é recomendada a vigilância ativa, sendo indicada a prostatectomia com ou sem radioterapia adjuvante e TPA cirúrgica ou hormonal de longo prazo (15). Normalmente, a quimioterapia é reservada para pacientes que apresentam progressão da doença apesar do uso de TPA (câncer de próstata resistente à castração e metastático, CPRCm)¹ (15).

Entretanto, estudos modificaram a prática clínica nos últimos anos ao demonstrarem que a introdução de quimioterapia com docetaxel e o bloqueio

¹ O CPRCm é definido como aumento do PSA em vigência de nível sérico de testosterona menor que 50 ng/dL (<1,7 nmol/L).

androgênico avançado, combinados à TPA, poderiam retardar a progressão para o estado de CPRCm em pacientes metastáticos cujo tumor é sensível ao tratamento hormonal (câncer de próstata sensível à castração e metastático, CPSCm) (16,17).

As principais estratégias, recomendações e os mecanismos de ação da TPA e dos medicamentos utilizados para bloqueio androgênico avançado estão descritos a seguir.

4.2.1. Terapia de privação androgênica e bloqueio androgênico máximo

O crescimento das células neoplásicas prostáticas é dependente da estimulação de receptores androgênicos, sendo a testosterona o principal hormônio androgênico. A produção de testosterona nos testículos é estimulada pelo hormônio liberador de gonadotrofina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) e pelo hormônio luteinizante (*luteinizing hormone*, LH). Assim, desde a década de 1940, o bloqueio androgênico, especialmente com TPA, tem sido o principal tratamento do câncer de próstata, especialmente metastático, visando a redução do volume e atraso da progressão tumoral (18,19).

A TPA é realizada mais comumente pela cirurgia de remoção dos testículos (orquiectomia bilateral), órgão responsável por grande parte da secreção da testosterona, e pelo uso de hormonioterapia (TPA química). Os principais medicamentos empregados para esta finalidade são os agonistas de GnRH (GnRH-a) (isto é, goserrelina, triptorelina, leuprorelina) que causam bloqueio central da secreção de testosterona pelo eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, e os antagonistas de GnRH (por exemplo, degarelix, relugolix) que atuam inibindo diretamente os receptores de GnRH (bloqueio periférico) (20,21).

A TPA com GnRH-a ou orquiectomia é capaz de diminuir os níveis séricos de testosterona em até 95%, mas não afeta a produção de androgênios pelas suprarrenais ou no tumor. Dessa forma, os antiandrogênicos esteroidais (isto é, ciproterona) ou não esteroidais (*nonsteroidal antiandrogen*, NSAA) (isto é, bicalutamida, flutamida) podem ser associados à TPA, e atuam inibindo a ação da testosterona ou da diidrotestosterona ao se ligarem aos receptores androgênicos periféricos sem ativar a expressão gênica (22). A combinação do bloqueio central de testosterona (por orquiectomia ou GnRH-a) com antiandrogênicos é conhecida como bloqueio androgênico máximo (BAM) ou combinado (15,21).

Nos últimos anos, outros antiandrogênios como novos agentes direcionados ao eixo do receptor de andrógeno (*androgen receptor-axis targeted*, ARAT) (i.e., enzalutamida, apalutamida e darolutamida) e um inibidor da síntese de androgênios (abiraterona) foram desenvolvidos. Desde então, os NSAA são conhecidos como ARAT de primeira geração, e os novos agentes como ARAT de segunda geração (17,23). Apesar de terem sido registrados inicialmente para pacientes com CRPCm, estudos recentes

demonstraram que a adição dos ARAT de segunda geração à TPA em homens com CPSCm pode melhorar a sobrevida geral e a sobrevida livre de progressão em comparação com TPA isoladamente (17,23). Adicionalmente, as diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) para o câncer de próstata avançado recomendam que, em pacientes com CPSCm, seja utilizada a combinação de TPA e um novo ARAT ou TPA associada à docetaxel, e que o uso de TPA em monoterapia deve ser desencorajado (24).

Assim, este relatório visa avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida para pacientes com CPSCm. A apalutamida, enzalutamida e darolutamida são medicamentos da classe dos inibidores de receptor de androgênio (RA) ao passo que a abiraterona é um inibidor da síntese de androgênios. Cabe destacar que, apesar de não haver procedimento para quimioterapia no SUS que seja específico para pacientes com CPSCm, esta tem sido a prática clínica atual embasada em recomendações de diretrizes nacionais e internacionais mais recentes. Por isso, foram considerados como comparadores neste relatório a quimioterapia com docetaxel associado à TPA, TPA sozinha e NSAA associados à TPA.

5 FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS

5.1 Características gerais

Abiraterona

A abiraterona é um inibidor da síntese de androgênios e atua inibindo a enzima 17alfa-hidroxilase/C17,20-liase (CYP17). A CYP17 é responsável por catalisar a conversão de pregnenolona e progesterona em precursores da testosterona, DHEA e androstenediona. A inibição da CYP17 também resulta em um aumento da produção de mineralocorticoides pelas suprarrenais e por isso, a abiraterona deve ser utilizada concomitante a um corticosteroide. O **Quadro 1** a seguir apresenta a ficha técnica da abiraterona.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da abiraterona.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Acetato de abiraterona
Nome comercial	Em consulta do site da Anvisa em agosto de 2023, havia 13 medicamentos com registro ativo e válido, dentre estes, cinco genéricos. Medicamento de referência: Zytiga®
Apresentação	Comprimidos não revestidos de 250 mg de acetato de abiraterona em frasco com 120 comprimidos. Comprimidos revestidos de 500 mg de acetato de abiraterona em frasco com 60 comprimidos.
Detentores do registro	Em consulta do site da Anvisa em agosto de 2023, foram identificadas nove empresas detentoras de registro da abiraterona.
Fabricantes	Em consulta do site da Anvisa em agosto de 2023, foram identificadas onze empresas fabricantes da abiraterona, sendo quatro destas localizadas no Brasil.
Indicação aprovada na Anvisa	Abiraterona, em combinação com prednisona ou prednisolona e TPA (GnRH-a ou castração cirúrgica), é indicado para tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático de alto risco, com diagnóstico recente, não tratados anteriormente com hormônios, ou pacientes que estavam em tratamento hormonal por não mais que três meses e continuam respondendo à terapia hormonal (CPSCm).
Indicação proposta	Tratamento de adultos com CPSCm, combinado à TPA
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é 160 mg (quatro cápsulas de 40 mg) como dose oral única diária, podendo ser ingerido com ou sem alimentos.
Situação patentária	Não foram identificados documentos patentários relacionados à formulação e produto deste medicamento.

Legenda: CPSCm: câncer de próstata sensível à castração e metastático; CPRCm: câncer de próstata resistente à castração e metastático; GnRH-a: agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas; TPA: terapia de privação androgênica. **Fonte:** Bula do medicamento abiraterona (Matiz®), registrada na Anvisa (25).

Contraindicações e advertências: De acordo com a bula do medicamento, o acetato de abiraterona deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de doença cardiovascular ou cujas condições médicas preexistentes possam ser comprometidas por aumento da pressão arterial, hipopotassemia ou retenção hídrica (e.g. insuficiência

cardíaca, infarto do miocárdio recente ou arritmia ventricular). Por isso, recomenda-se monitoramento mensal da pressão arterial, potássio sérico e retenção hídrica. Outras advertências e precauções descritos na bula incluem (25):

- Pode ocorrer diminuição da densidade óssea em homens com CPRCm, e o uso de acetato de abiraterona em combinação com um glicocorticoide pode aumentar esse efeito.
- Recomenda-se precaução em doentes com tratamento concomitante com medicamentos que se sabe serem associados a miopatia/rabdomiólise.
- Recomenda-se monitoramento dos níveis séricos de transaminases e bilirrubina. Em caso de sintomas de hepatotoxicidade, as transaminases séricas devem ser avaliadas imediatamente, e se houver necessidade, suspender o tratamento.
- Recomenda-se cautela, e se houver necessidade de suspender o tratamento com prednisona ou prednisolona, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de insuficiência adrenocortical. Se a administração de acetato de abiraterona continuar após a suspensão dos corticosteroides, os pacientes devem ser acompanhados quanto a sintomas de excesso de mineralocorticoides.

Eventos adversos: Os eventos adversos mais comuns (observadas em $\geq 10\%$ dos pacientes) relatados em bula foram: hipertensão, edema periférico, hipopotassemia, infecção do trato urinário e aumentos nos níveis de alanina aminotransferase e/ou aumentos nos níveis de aspartato aminotransferase. Acetato de abiraterona pode causar hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica como consequência farmacodinâmica de seu mecanismo de ação (efeitos mineralocorticoides), e o uso concomitante de corticosteroide reduz a incidência e a gravidade destas reações adversas. Outras reações adversas muito comuns ($\geq 1\%$ dos pacientes) incluíram: edema periférico, hipertrigliceridemia, dispepsia e hematúria (25).

Apalutamida

A **apalutamida** é um inibidor seletivo de RA que, ao se ligar diretamente ao domínio de ligação do receptor, impede a sua translocação e ligação no DNA e, consequentemente, bloqueia a transcrição mediada por AR sem apresentar atividade agonista. O **Quadro 2** a seguir apresenta a ficha técnica da apalutamida.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da apalutamida.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Apalutamida 60 mg
Nome comercial	Medicamento de referência: Erleada®
Apresentação	Comprimidos revestidos de 60 mg de apalutamida em frasco com 120 comprimidos revestidos.
Detentor do registro	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda
Fabricantes	Janssen Ortho Llc, Estados Unidos
Indicação aprovada na Anvisa	Apalutamida está indicada, em combinação com TPA (castração medicamentosa ou cirúrgica), para o tratamento de pacientes com CPRCnm ou CPSCm.
Indicação proposta	Tratamento de adultos com CPSCm, combinado à TPA
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é 240 mg (quatro comprimidos revestidos de 60 mg) administrados via oral uma vez ao dia.
Situação patentária	PI0709771 (produto e formulação; vigência prevista até 27/03/2027); BR 12 2020 016139 6 (produto e formulação; vigência prevista até 27/03/2027); BR112015016796 (formulação; vigência prevista até 09/01/2034); BR112017011726 (formulação; vigência prevista até 03/12/2035); BR112017011787 (formulação; vigência prevista até 03/12/2035)*

Legenda: CPSCm: câncer de próstata sensível à castração e metastático; CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração e não-metastático; GnRH-a: agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas; TPA: terapia de privação androgênica; * Para mais informações, consultar o apêndice 13. **Fonte:** Bula do medicamento apalutamida (ERLEADA®), registrada na Anvisa (26).

Contraindicações e advertências: De acordo com a bula do medicamento, pacientes com risco de fratura devem ser acompanhados e monitorados durante o tratamento, e deve-se considerar o uso de agentes protetores ósseos. Pacientes em uso de apalutamida também devem ser avaliados quanto ao risco de queda, eventos cardiovasculares e cerebrovasculares isquêmicos. O medicamento deve ser descontinuado em casos de convulsão durante o tratamento (26).

Eventos adversos: As reações adversas mais comuns ($\geq 1/10$), reportados na bula do medicamento, foram fadiga, erupções cutâneas diversas, hipertensão, ondas de calor, diarreia, perda de peso e artralgia. Ocorrências de quedas e fraturas em diferentes ossos também foram comumente reportados (26).

Darolutamida

Assim como a apalutamida, a **darolutamida** atua inibindo competitivamente a ligação do andrógeno, a translocação nuclear e a transcrição mediada por RA. A darolutamida consiste em dois diastereoisômeros [(S,R)-darolutamida e (S,S)-darolutamida] que interconvertem via principal metabólito circulante, chamado ceto-darolutamida. *In vitro*, todas as três substâncias apresentaram atividade farmacológica similar (27). O **Quadro 3** a seguir apresenta a ficha técnica da darolutamida.

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da darolutamida.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Darolutamida 300 mg
Nome comercial	Nubeqa®
Apresentação	Comprimido revestido com 300 mg de darolutamida, em cartucho contendo frasco plástico com 120 comprimidos revestidos.
Detentor do registro	Bayer S.A.
Fabricantes	Orion Corporation, Orion Pharma, Finlândia
Indicação aprovada na Anvisa	Darolutamida em combinação com docetaxel é indicado para o tratamento de pacientes com CPRCnm e CPSCm.
Indicação proposta	Tratamento de adultos com CPSCm, combinado à TPA
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é de 600 mg (dois comprimidos revestidos de 300 mg) de darolutamida, duas vezes ao dia, equivalente a uma dose total de 1200 mg por dia. Pacientes com CPSCm devem receber darolutamida em combinação com docetaxel, e o primeiro dos 6 ciclos de docetaxel deve ser administrado dentro de 6 semanas após o início do tratamento com darolutamida. O tratamento com darolutamida deve ser continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, mesmo que um ciclo de docetaxel esteja atrasado, interrompido ou descontinuado.
Situação patentária	BR112012008823 (produto; vigência prevista até 27/10/2030)*

Legenda: CPSCm: câncer de próstata sensível à castração e metastático; CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração e não-metastático; GnRH-a: agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas; TPA: terapia de privação androgênica; * Para mais informações, consultar o apêndice 13. **Fonte:** Bula do medicamento darolutamida (NUBEKA®), registrada na Anvisa (27).

Contraindicações e advertências: De acordo com a bula do medicamento, pacientes em uso de darolutamida devem ser avaliados quanto ao risco de desenvolvimento de lesão hepática através do monitoramento dos exames de ALT e/ou AST. Em caso de anormalidades nos testes de função hepática, sugestivas de lesão hepática idiossincrática, o medicamento deve ser descontinuado permanentemente (27).

Eventos adversos: A reação adversa mais frequentemente observada ($\geq 10\%$) em pacientes com CPSCm foram erupção cutânea (rash) e hipertensão. Também foram observados distúrbios hepatobiliares pela elevação de bilirrubina no sangue e dos níveis de ALT/AST (27).

Enzalutamida

A **enzalutamida** é um inibidor da sinalização do receptor de andrógenos que inibe competitivamente a ligação dos andrógenos aos seus receptores e, consequentemente, inibe a translocação nuclear de receptores ativados e inibe a associação do receptor de andrógenos ativados com o DNA. O **Quadro 4** a seguir apresenta a ficha técnica da enzalutamida.

Quadro 4: Ficha com a descrição técnica da enzalutamida.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Enzalutamida
Nome comercial	Em consulta do site da Anvisa em agosto de 2023 foi identificado o registro do medicamento de referência (Xtandi®) e um registro de medicamento similar (Enlutoza®).
Apresentação	Cápsulas gelatinosas moles contendo 40 mg de enzalutamida em embalagem com 120 cápsulas, inseridas em 30 bolsas contendo 1 blíster de 4 cápsulas cada.
Detentor do registro	Astellas Farma Brasil Importação E Distribuição De Medicamentos Ltda. Dr. Reddys Farmacêutica Do Brasil Ltda
Fabricantes	Catalent Pharma Solutions, Estados Unidos Lotus Pharmaceutical Co., Ltd, Taiwan
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de homens adultos com CPRCm que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha à TPA. Tratamento de homens adultos com CPRCm que tenham recebido terapia com docetaxel. Tratamento de homens adultos com CPRCnm Tratamento de homens adultos com CPSCm, sem uso de docetaxel concomitante.
Indicação proposta	Tratamento de adultos com CPSCm, combinado à TPA
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é 160 mg (quatro cápsulas de 40 mg) como dose oral única diária, podendo ser ingerido com ou sem alimentos.
Situação patentária	PI0610359 (produto; vigência prevista até 29/03/2026); BR112015005432 (formulação; vigência prevista até 11/09/2033); PI0709682(formulação; vigência prevista até 29/03/2027)*

Legenda: CPSCm: câncer de próstata sensível à castração e metastático; CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração e não-metastático; CPRCm: câncer de próstata resistente à castração e metastático; GnRH-a: agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas; TPA: terapia de privação androgênica; *Para mais informações, consultar o apêndice 13. **Fonte:** Bula do medicamento enzalutamida (XTANDI®), registrada na Anvisa (28).

Contraindicações e advertências: De acordo com a bula do medicamento, a enzalutamida deve ser permanentemente descontinuada em caso de convulsões. Foram reportados casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível e reações de hipersensibilidade em pacientes que receberam enzalutamida. O medicamento não foi avaliado em pacientes com comprometimento renal grave ou doença cardiovascular recente, e por isso, sugere-se cautela no uso do medicamento para estes pacientes (28). **Eventos adversos:** As reações adversas mais frequentes são: fadiga, fogachos, hipertensão, astenia, fratura, quedas, alteração cognitiva, doença cardíaca isquêmica e neutropenia. Convulsões ocorreram em 0,5% dos pacientes que receberam o medicamento (28).

5.2 Preços e custo da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS), e pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG)(29). Adicionalmente, foram realizadas buscas na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)(30). Foram considerados o menor preço de compras públicas realizadas no período entre agosto de 2022 e fevereiro de 2024 e o valor fornecido na tabela CMED atualizada em fevereiro de 2024. A partir dos valores unitários, foram estimados os custos anuais do tratamento. Essas informações estão apresentadas no **Quadro 5**.

Quadro 5. Preço das tecnologias no Brasil, e o custo anual de tratamento estimado.

Medicamento	Posologia	Menor preço em compras públicas ¹		CMED - PMVG 18% ²	
		Custo unitário	Custo anual	Custo unitário ³	Custo anual
Abiraterona 250 mg	1.000 mg ao dia (4 comprimidos)	R\$ 5,80	R\$ 8.468,00	R\$ 53,63	R\$ 78.293,35
Abiraterona 500 mg	1.000 mg ao dia (2 comprimidos)	R\$ 142,75	R\$ 104.207,50	R\$ 191,05	R\$ 139.466,01
Apalutamida 60 mg	240 mg ao dia (4 comprimidos)	R\$ 71,46	R\$ 104.331,60	R\$ 95,96	R\$ 140.099,05
Darolutamida 300 mg	600 mg ao dia (2 comprimidos)	R\$ 75,47	R\$ 55.093,10	R\$ 94,58	R\$ 69.040,85
Enzalutamida 40 mg	160 mg ao dia (4 cápsulas)	R\$ 59,00	R\$ 86.140,00	R\$ 94,58	R\$ 138.082,06

Fonte: elaboração própria. ¹ Menor preço registrado em busca no Banco de Preço em Saúde no período entre 09/08/2022 a 09/02/2024) referente à base SIASG; ² Extraído da CMED publicada em 07/02/2024. ³ Para abiraterona 250 mg, considerou-se a apresentação com menor custo na CMED.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O parecer técnico-científico (PTC) buscou responder à pergunta “*Abiraterona, apalutamida, enzalutamida e darolutamida são eficazes e seguros no tratamento de indivíduos com CPSCm comparados à quimioterapia ou aos antiandrogênicos não esteroidais (NSAA) combinados à TPA, ou à TPA sozinha?*” elaborada com base no acrônimo PICOS, apresentado no

Quadro 6.

Uma descrição detalhada dos métodos da revisão da literatura é apresentada no **Apêndice 1** e o processo de seleção dos estudos está descrito no **Apêndice 2**.

Quadro 6. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfecho] e study types [tipos de estudos]).

População	Adultos com câncer da próstata sensível à castração e metastático
Intervenção	Abiraterona + TPA Abiraterona + docetaxel + TPA Apalutamida + TPA Enzalutamida + TPA Darolutamida + docetaxel + TPA
Comparador	Quimioterapia com docetaxel + TPA TPA sozinha NSAA (bicalutamida, flutamida) + TPA
Desfechos (Outcomes)	<u>Primários:</u> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão ^a <u>Secundários:</u> Sobrevida livre de progressão radiológica Qualidade de vida relacionada à saúde Evento adverso grave ^b
Tipo de estudo (Study type)	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados fase 3.

Fonte: Elaboração própria. **Notas:** a – Foram considerados os resultados de sobrevida livre de resistência à castração (tempo até o câncer de próstata resistente à castração) ou progressão clínica quando os critérios de progressão fossem semelhantes entre os estudos, conforme descrito no Apêndice 4. b - Número de participantes com ao menos um evento adverso grau ≥3. **Legenda:** NSAA: antiandrogênicos não esteroides; TPA: Terapia de privação androgênica.

Apesar da associação entre quimioterapia e docetaxel não estar expressamente recomendada na DDT de adenocarcinoma de próstata para o tratamento dessa população, obteve-se informação com especialistas de que esse regime é amplamente utilizado na prática clínica e deveria ser incluído como comparador. Optou-se por incluí-lo também em função do caráter recomendatório das DDTs no SUS. Outra questão diz respeito ao regime composto pela associação entre NSAA (bicalutamida, flutamida) + TPA. Não há evidência que suporte a superioridade da associação de um NSAA à TPA em relação à TPA e, dessa forma, o comparador utilizado nos principais estudos avaliados neste parecer é a TPA.

A partir de dez revisões sistemáticas identificadas que avaliaram diferentes terapias para CPSCm, foram identificados nove ECR de fase 3 elegíveis à pergunta de pesquisa deste PTC. Três revisões sistemáticas (16,31,32) incluíram todos os nove ECR elegíveis (**Apêndice 3**). Apesar disso, estas revisões priorizaram apenas os desfechos de SG e SLP, unificando resultados relacionados à SLP clínica, radiológica ou bioquímica. Sendo assim, nenhuma revisão sistemática apresentou os critérios de elegibilidade para consideração de seus resultados neste PTC. Dessa forma, a síntese dos ECRs foi realizada pelos autores deste PTC e é apresentada na sequência.

6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Foram identificados 19 registros que reportaram resultados dos nove ECR (**Apêndice 4**). Todos os ensaios clínicos avaliaram a adição de diferentes medicamentos (docetaxel, abiraterona, enzalutamida, darolutamida e apalutamida) à TPA, e a maior parte deles teve como comparador a TPA sozinha. STAMPEDE foi um estudo multibraços e, por isso, os braços docetaxel e abiraterona foram incluídos na análise. Dois estudos avaliaram a terapia tripla com darolutamida + docetaxel + TPA (ARASENS) e abiraterona + docetaxel + TPA (PEACE-1); ambos compararam à quimioterapia com docetaxel + TPA. O estudo ENZAMET avaliou a enzalutamida associada à TPA *versus* cuidado padrão associado à TPA. Neste grupo de cuidado padrão, os pacientes receberam diferentes NSAA (flutamida, bicalutamida e nilutamida) (33,34).

Nos estudos PEACE-1 e STAMPEDE, parte dos pacientes dos grupos intervenção e controle receberam radioterapia concomitantemente. Nos estudos TITAN e ENZAMET, parte dos pacientes dos grupos intervenção e controle receberam quimioterapia com docetaxel concomitantemente (**Quadro 7**).

Todos os estudos avaliaram pacientes com CPSCm com diferenças quanto ao uso de quimioterapia prévia e fatores de risco. STAMPEDE incluiu pacientes não metastáticos, entretanto, foram extraídos para análise apenas os resultados referentes aos pacientes com CPSCm. Com relação às características dos pacientes, os estudos incluíram participantes com idade mediana semelhantes, e a maioria (>55% dos participantes) apresentava Gleason score ≥ 8 (mínimo 55%, máximo 98%). Por outro lado, houve uma grande variação entre os estudos e dentro dos próprios estudos do valor mediano de PSA na linha de base, sugerindo heterogeneidade clínica entre os participantes (**Quadro 7**).

Quadro 7. Caracterização dos participantes dos estudos incluídos.

Estudo/ Acrônimo	Idade (mediana – variação)	Performance status	Gleason score ≥ 8 (%)	Nível de PSA sérico (ng/mL)	Terapia prévia	N
ARASENS (35)	DARO+DOCE+TPA 67 (41–89)	ECOG 0–1	DARO+DOCE+TPA 78	DARO+DOCE+TPA 30,3 (0–9219)	Sem quimioterapia prévia	DARO+DOCE+TPA 651
	DOCE+TPA 67 (42–86)		DOCE+TPA 79	DOCE+TPA 24,2 (0–11947)		DOCE+TPA 654
ARCHES (36,37)	ENZA+TPA 70 (46–92)	ECOG 0–1	ENZA+TPA 67	ENZA+TPA 5,4 (0–4832)	TPA e até seis ciclos de quimioterapia prévia com docetaxel foram permitidos.	ENZA+TPA 574
	TPA 70 (42–92)		TPA 65	TPA 5,1 (0–19000)	18% dos pacientes receberam DOCE prévio	TPA 576
CHAARTED (38– 40)	DOCE+TPA 64 (36–88)	ECOG 0-2	DOCE+TPA 61	DOCE+TPA 50,9 (0,2-8,540,1)	Sem quimioterapia prévia	DOCE+TPA 397
	TPA 62 (39–91)		TPA 62	TPA 52,1 (0,1-8,056,0)		TPA 393
ENZAMET (33,34)	ENZA+TPA 69 (63–75)	ECOG 0-2	ENZA+TPA 60	ENZA+TPA 50,9 (0,2–8540)	Até dois ciclos anteriores com docetaxel	ENZA+TPA 563
	NSAA+TPA 69 (64–73)		NSAA+TPA 57	NSAA+TPA 52,1 (0,1–8056)	45% dos pacientes tiveram DOCE concomitante planejado e 16% receberam DOCE prévio	NSAA+TPA 562
GETUG-AFU15 (41,42)	DOCE+TPA 63 (57–68)	ECOG 0-2	DOCE+TPA 55	DOCE+TPA 26,7 (5,0–106)	Sem quimioterapia prévia	DOCE+TPA 193
	TPA		TPA	TPA		TPA

Estudo/ Acrônimo	Idade (mediana – variação)	Performance status	Gleason score ≥ 8 (%)	Nível de PSA sérico (ng/mL)	Terapia prévia	N
	64 (58–70)		59	25,8 (5,0–126)		193
LATITUDE (43,44)	ABI+TPA 67.3 (±8,5) ¹	ECOG 0-2	ABI+TPA 98	NR	Sem quimioterapia prévia	ABI+TPA 602
	TPA 66.8 (±8,5) ¹		TPA 97			TPA 597
PEACE-1 (45)	ABI+DOCE+TPA (±RT) 66 (60–70)	ECOG 0-2	ABI+DOCE+TPA (±RT) 77	ABI+DOCE+TPA (±RT) 13,7 (2,4–58,9)	Sem quimioterapia prévia	ABI+DOCE+TPA (±RT) 355
	DOCE+TPA (±RT) 66 (59–70)		DOCE+TPA (±RT) 79	DOCE+TPA (±RT) 12 (3,0–59,9)		DOCE+TPA (±RT) 355
STAMPEDE (docetaxel) (46)	DOCE+TPA 65 (60–70)	WHO 0-2	DOCE+TPA 70	DOCE+TPA 97 (40,5–340)	Sem quimioterapia prévia	DOCE+TPA 362
	TPA 65 (60–71)		TPA 66	TPA 102,5 (32,8–354)	9% dos pacientes tiveram RT concomitante planejado	TPA 724
STAMPEDE (abiraterona) (47)	ABI+TPA 67 (62–71)	WHO 0-2	ABI+TPA 77	ABI+TPA 96,3 (29–371)	Sem quimioterapia prévia	ABI+TPA 500
	TPA 67 (62–72)		TPA 76	TPA 97,2 (26–358)	41% dos pacientes tiveram RT concomitante planejado	TPA 502
TITAN (48–50)	APA+TPA 69 (45–94)	ECOG 0–1	APA+TPA 68	APA+TPA 5,97 (0–2682)	11% dos pacientes receberam DOCE prévio	APA+TPA 525
	TPA		TPA	TPA		TPA

Estudo/ Acrônimo	Idade (mediana – variação)	<i>Performance status</i>	Gleason score ≥ 8 (%)	Nível de PSA sérico (ng/mL)	Terapia prévia	N
	68 (43–90)		67	4,02 (0–2229)		527

Fonte: elaboração própria. **Notas:** ¹ Média ± desvio padrão (DP). **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; CPsCm: câncer de próstata metastático sensível à castração; DARO: darolutamida; ECR: ensaio clínico randomizado; ENZA: enzalutamida; EUA: Estados Unidos; NCT: número no Clinical Trials; NA: não atingido; PRED: prednisona ou prednisolona; RT: radioterapia; SG: Sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TPA: terapia de privação androgênica; antiandrogênicos não esteroides.

6.2 Efeitos desejáveis

Os efeitos desejáveis dos medicamentos foram avaliados em meta-análises diretas e indiretas para os desfechos sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão radiológica (SLPr), sobrevida livre de progressão para doença resistente à castração (SLP) e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Nesta seção, será apresentada uma síntese dos resultados, ao passo que os resultados detalhados das meta-análises são apresentados no **Apêndice 5**.

Sobrevida global

Três ECRs foram combinados em meta-análise direta (CHAARTED, GETUGAFU15 e STAMPEDE) e demonstraram superioridade do docetaxel + TPA quando comparado à TPA sozinha (HR 0,79; IC95% 0,71-0,89).

Na meta-análise indireta, para avaliar a eficácia do docetaxel+TPA comparado à abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida, um gráfico de floresta foi elaborado. Todas as intervenções foram superiores no desfecho de SG quando comparados ao docetaxel + TPA, apesar do IC95% *borderline* para a comparação com abiraterona + TPA (HR 0,81; IC95% 0,68-0,97). Apalutamida + TPA e darolutamida + docetaxel + TPA foram as alternativas com melhor benefício em termos de SG (HR 0,65; IC95% 0,52-0,83; e HR 0,68; IC95% 0,57-0,81, respectivamente). O docetaxel combinado à TPA foi superior apenas na comparação com a TPA sozinha (**Figura 1**).

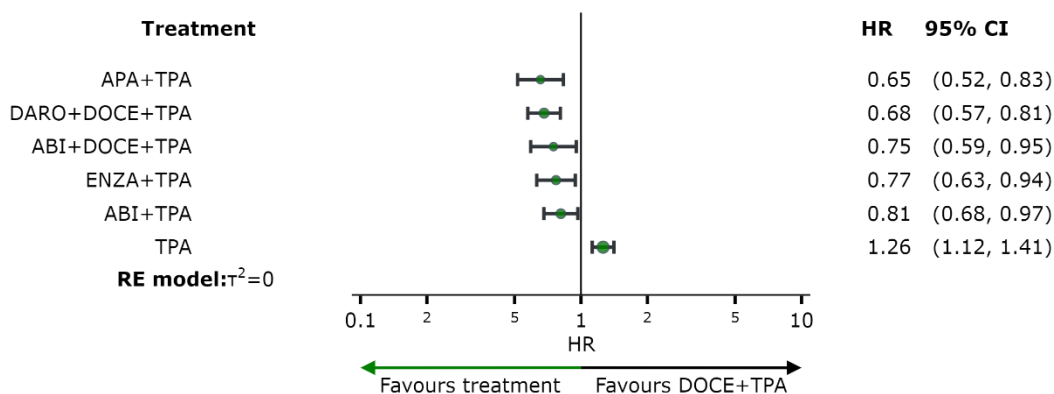


Figura 1. Gráfico de floresta mostrando comparações com docetaxel+TPA para o desfecho de SG. **Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; DARO: darolutamida; DOCE: quimioterapia com docetaxel; ENZA: enzalutamida; TPA: terapia de privação androgênica.

Sobrevida livre de progressão

Sete estudos reportaram a sobrevida livre de progressão ou tempo até a progressão. A definição da progressão, ou seja, de evoluir para o câncer resistente à castração, nos estudos incluiu a combinação de parâmetros clínicos (como sintoma ou necessidade de um novo tratamento) e radiológicos que estão descritos no **Apêndice 4**.

Para este desfecho, todas as intervenções foram superiores no desfecho de SG quando comparados ao docetaxel + TPA. A darolutamida + TPA e abiraterona + docetaxel + TPA foram as alternativas com melhor benefício em termos de aumento da sobrevida livre de progressão (HR 0,36; IC95% 0,30-0,43; e HR 0,38; IC95% 0,31-0,47, respectivamente) (**Figura 2**).

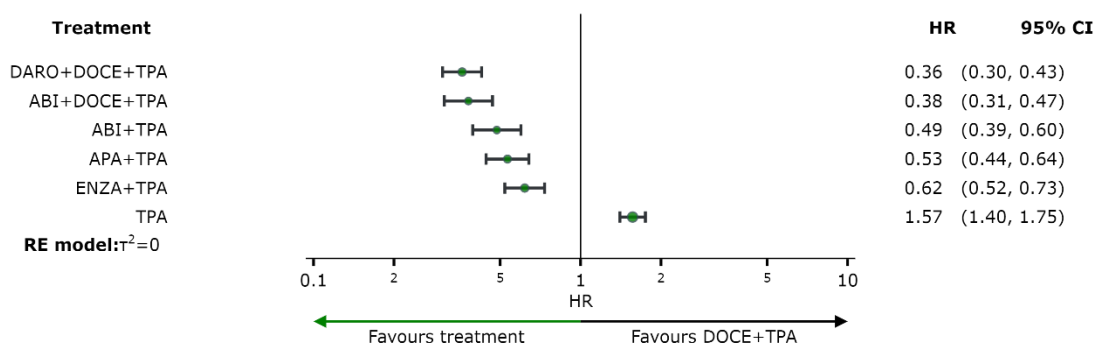


Figura 2. Gráfico de floresta mostrando comparações com docetaxel+TPA para o desfecho de sobrevida livre de progressão. **Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; DARO: darolutamida; DOCE: docetaxel; ENZA: enzalutamida; TPA: terapia de privação androgênica.

Sobrevida livre de progressão radiológica (SLPr)

O desfecho de SLPr foi reportado apenas por cinco estudos, e por isso, apenas os medicamentos enzalutamida, abiraterona, abiraterona + docetaxel e apalutamida foram avaliados nesta meta-análise indireta (respectivamente os estudos ARCHES, GETUGAFU15, LATITUDE, PEACE-1 e TITAN).

A terapia tripla abiraterona + docetaxel + TPA ofereceu menor risco de progressão radiológica quando comparada ao docetaxel + TPA (HR 0,50; IC95% 0,35-0,72). Abiraterona + TPA e apalutamida + TPA também foram superiores ao docetaxel + TPA na SLPr (HR 0,68; IC95% 0,51-0,91, e HR 0,70; IC95% 0,51-0,95, respectivamente). Docetaxel

+ TPA foi superior apenas na comparação com a TPA sozinha, e não houve diferenças estatisticamente significantes entre docetaxel + TPA e a enzalutamida + TPA (**Figura 3**).

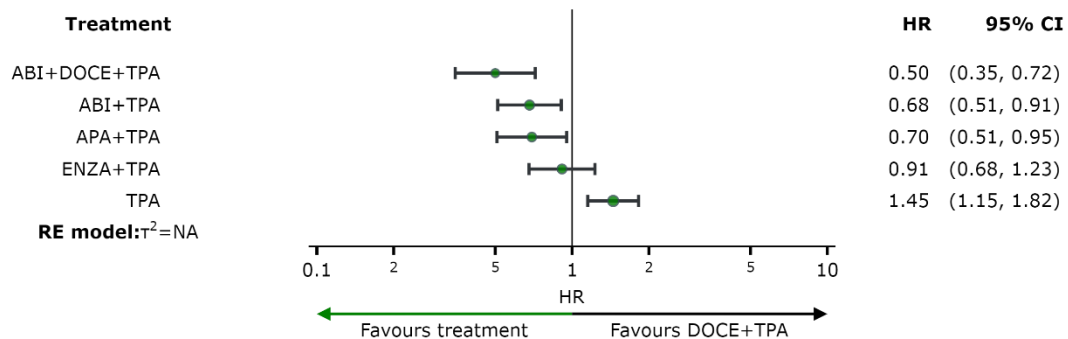


Figura 3. Gráfico de floresta mostrando comparações com docetaxel+TPA para o desfecho de SLPr. **Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; DARO: darolutamida; DOCE: docetaxel; ENZA: enzalutamida; TPA: terapia de privação androgênica.

Qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS)

Apenas três estudos (ARCHES, LATITUDE e TITAN) reportaram HR para o tempo até deterioração da QVRS pelo FACT-P, entretanto, este desfecho não foi reportado por nenhum dos estudos que avaliou docetaxel. Por isso, as comparações indiretas para este desfecho foram feitas comparando as intervenções à TPA sozinha. A abiraterona foi superior quando comparada à TPA sozinha, porém com IC95% *borderline* (HR 0,85; IC95% 0,73-0,98). Não houve diferença significativa na deterioração da QVRS pelo FACT-P para a TPA sozinha quando comparado apalutamida e à enzalutamida.

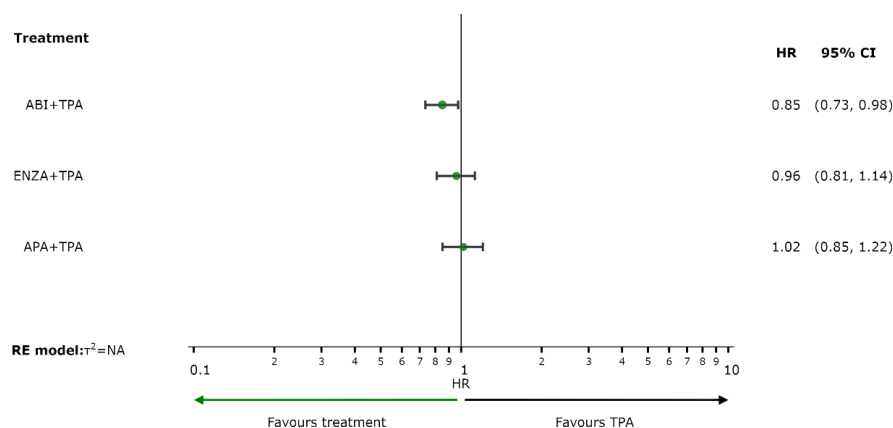


Figura 4. Gráfico de floresta mostrando comparações com enzalutamida+TPA para o desfecho de tempo até deterioração da QVRS pelo FACT-P. **Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; ENZA: enzalutamida; TPA: terapia de privação androgênica.

6.3 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis dos medicamentos foram avaliados em meta-análises indiretas para o desfecho de ocorrência de eventos adversos grau ≥ 3 . Nesta seção, será apresentada uma síntese dos resultados, ao passo que os resultados detalhados das meta-análises são apresentados no **Apêndice 5**.

As análises indiretas demonstraram que o docetaxel + TPA apresenta pior perfil de segurança (maior risco de EAs grau ≥ 3) nas comparações com TPA sozinha, apalutamida e enzalutamida (apesar do IC95% *borderline* para este último), e melhor perfil de segurança quando comparado à abiraterona + docetaxel. Por outro lado, não foram identificadas diferenças significativas no perfil de segurança do docetaxel quando comparado à darolutamida + docetaxel e abiraterona.

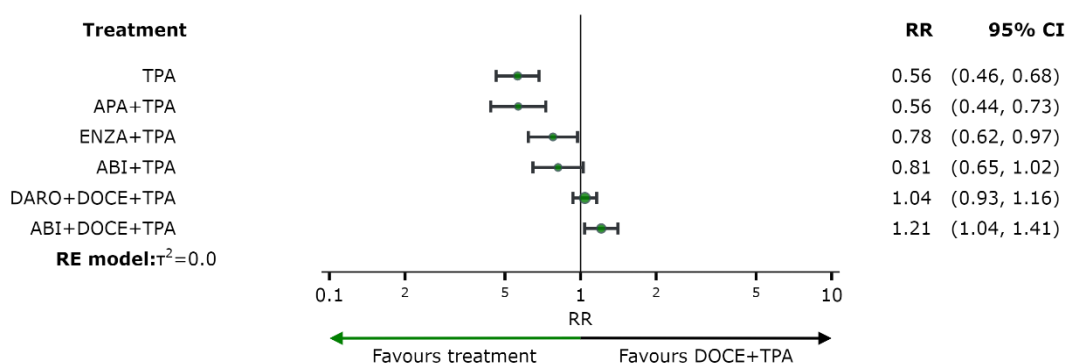


Figura 5. Gráfico de floresta mostrando comparações com docetaxel+TPA para eventos adversos grau ≥ 3 . **Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; DARO: darolutamida; DOCE: docetaxel; ENZA: enzalutamida; TPA: terapia de privação androgênica.

7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

De maneira geral, a qualidade da evidência para os desfechos de SG e sobrevida livre de progressão variou de ‘alta’ a ‘moderada’, e os motivos para rebaixamento da qualidade estão explicitados nos quadros a seguir. Para avaliação de imprecisão, foi considerado o limiar de significância estatística (IC95% cruzando a linha de nulidade) e o tamanho ótimo da informação (TOI). Detalhes da avaliação de risco de viés são apresentados no **Apêndice 6**.

Quadro 8. Avaliação da qualidade da evidência para pacientes com CPSCm para o desfecho sobrevida global.

População: Adultos com CPSCm Intervenção: Abiraterona+TPA, abiraterona+docetaxel+TPA, apalutamida+TPA, darolutamida+docetaxel+TPA, enzalutamida + TPA, TPA sozinha Com paradores: docetaxel+TPA Desfecho: Sobrevida Global							
Total de estudos: 9 Total de participantes: 9.804	Efeito relativo (IC 95%)	Limitações metodológicas	Heterogeneidade	Imprecisão	Evidência indireta	Viés de publicação	Certeza da evidência
ABI+TPA versus DOCE+TPA (indireta, 0 ECR)	HR 0,81 (0,68-0,97)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
ABI+DOCE+TPA versus DOCE+TPA (direta, 1 ECR)	HR 0,75 (0,59-0,95)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
APA+TPA versus DOCE+TPA (indireta, 0 ECR)	HR 0,65 (0,52-0,83)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
DARO+DOCE+TPA versus DOCE+TPA (direta, 1 ECR)	HR 0,68 (0,57-0,81)	grave ²	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕○ Moderada
ENZA+TPA versus DOCE+TPA (indireta, 0 ECR)	HR 0,77 (0,63-0,94)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
DOCE+TPA versus TPA sozinha (direta, 3 ECR)	HR 1,26 (1,12-1,41)	grave ²	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕○ Moderada
Definições: 1 Embora o número de estudos não permita a análise quantitativa de viés de publicação, buscas em listas de referências e clinicaltrials.gov foram realizadas, não sendo identificado indício de viés de publicação. 2 Algumas preocupações nos estudos ARASENS e CHARTED no processo de randomização.							
Grau da evidência conforme GRADE Working Group (ou certeza da evidência): Alta: o verdadeiro efeito está próximo das estimativas do efeito Moderada: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente. Baixa: a confiança no efeito estimado é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito Muito baixa: muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito real provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito							

Quadro 9. Avaliação da qualidade da evidência para pacientes com CPSCm: sobrevida livre de progressão.

População: Adultos com CPSCm Intervenção: Abiraterona+TPA, abiraterona+docetaxel+TPA, apalutamida+TPA, darolutamida+docetaxel+TPA, enzalutamida + TPA, TPA sozinha Com paradores: Docetaxel+TPA Desfecho: Sobrevida livre de progressão							
Total de estudos: 7 Total de participantes: 4.496	Efeito relativo (IC 95%)	Limitações metodológicas	Heterogeneidade	Imprecisão	Evidência indireta	Viés de publicação	Certeza da evidência
ABI+TPA versus DOCE+TPA (indireta, 0 ECR)	HR 0,49 (0,39-0,60)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
ABI+DOCE+TPA versus DOCE+TPA (direta, 1 ECR)	HR 0,38 (0,31-0,47)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
APA+TPA versus DOCE+TPA (indireta, 0 ECR)	HR 0,53 (0,44-0,64)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
DARO+DOCE+TPA versus DOCE+TPA (direta, 1 ECR)	HR 0,36 (0,30-0,43)	grave ²	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕○ Moderada
ENZA+TPA versus DOCE+TPA (indireta, 0 ECR)	HR 0,62 (0,52-0,73)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
DOCE+TPA versus TPA sozinha (direta, 3 ECR)	HR 1,57 (1,40-1,75)	grave ²	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕○ Moderada
Definições: 1 Embora o número de estudos não permita a análise quantitativa de viés de publicação, buscas em listas de referências e clinicaltrials.gov foram realizadas e não foram identificados indícios de viés. 2 Algumas preocupações no estudo CHAARTED no processo de randomização.							
Grau da evidência conforme GRADE Working Group (ou certeza da evidência): Alta: o verdadeiro efeito está próximo das estimativas do efeito Moderada: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente. Baixa: a confiança no efeito estimado é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito Muito baixa: muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito real provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do e feito							

8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Os medicamentos avaliados apresentaram ganhos em sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão, seja progressão radiológica (SLPr) ou progressão para doença resistente à castração, quando comparados ao docetaxel + TPA, com certeza na evidência que variou de alta a moderada.

A **apalutamida, enzalutamida e abiraterona (sem docetaxel)** apresentaram **melhores perfis de segurança**. Ao passo que **darolutamida + docetaxel, apalutamida e abiraterona + docetaxel, apresentaram os maiores benefícios clínicos**. A TPA sozinha apresentou menor SG, SLPr e SLP comparado ao docetaxel + TPA.

Cabe destacar que a **darolutamida**, que é utilizada em associação com docetaxel (terapia tripla), apresentou o maior ganho em termos de SG e sobrevida livre de progressão, e não demonstrou diferenças quanto à ocorrência de EAs grau ≥ 3 quando comparado ao docetaxel + TPA. Todavia, não foi possível avaliar este medicamento para o desfecho de SLPr. Ao passo que a **apalutamida** se destacou como tecnologia com benefícios relevantes associados ao perfil de segurança mais favorável, ou seja, menor risco de EAs grau ≥ 3 quando comparado ao docetaxel + TPA. Apenas a terapia tripla de **abiraterona + docetaxel + TPA** apresentou maior risco de EAs de graus ≥ 3 .

Estes resultados sugerem que, considerando apenas as evidências clínicas, as intervenções avaliadas (apalutamida, darolutamida, enzalutamida, abiraterona e abiraterona + docetaxel) são promissoras para o tratamento em adultos com CPSCm, apesar da atenção necessária das terapias triplas (abiraterona ou darolutamida associados ao docetaxel + TPA) pela possível sobreposição dos eventos adversos.

9 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Foi realizada uma análise de custo-efetividade (ACE) e de custo-utilidade (ACU) para estimar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) da abiraterona, apalutamida, enzalutamida e darolutamida para o tratamento de homens com CPSCm. Para a análise foi elaborado um modelo econômico em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) (51). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022* (52) e os principais aspectos da análise estão sumarizados no **Quadro 10**.

Quadro 10. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Adultos com CPSCm
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Abiraterona associada à TPA Abiraterona+docetaxel associada à TPA Apalutamida associada à TPA Darolutamida+docetaxel associada à TPA Enzalutamida associada à TPA
Comparador	Docetaxel associada à TPA*
Horizonte temporal	20 anos (240 ciclos com duração de um mês)
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) Anos de vida (AV)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Modelo escolhido	Análise de sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA</i>).

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** CPSCm: câncer de próstata sensível à castração e metastático. * Adicionalmente, será apresentada a comparação para docetaxel+TPA *versus* TPA sozinha.

9.1 Métodos

Plano da avaliação econômica em saúde

O modelo aqui apresentado não teve um protocolo disponibilizado a priori.

População de estudo

A população considerada como base para cálculo dos custos e desfechos desta avaliação econômica foi composta por adultos (≥ 18 anos), diagnosticado com CPSCm. A média de idade inicial na AE foi de 65 anos, sendo essa, a média de idade dos pacientes do estudo clínico STAMPEDE (braço docetaxel) (46).

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS)

Comparador

Considerando as evidências clínicas apresentadas anteriormente e a inferioridade clínica da TPA sozinha para os desfechos de SG e SLP, assumiu-se o docetaxel (75 mg/m² EV D1 a cada 3 semanas, durante 6 ciclos) associado à TPA como comparador para esta análise. Destaca-se, entretanto, que a quimioterapia para pacientes com CPSC não é um procedimento disponível na tabela SUS / Sigtap, apesar de corresponder à prática clínica. Assim, a comparação da TPA sozinha *versus* docetaxel associado à TPA foi apresentada de maneira complementar, uma vez que, de acordo com as diretrizes da SBOC, a TPA sozinha deve ser desencorajada para pacientes com CPSCm (24).

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Devido à cronicidade do câncer de próstata e, baseando-se nos dados extraídos da curva do Kaplan-Meier do estudo STAMPEDE braço docetaxel foram geradas curvas de extrapolação, considerando um horizonte temporal de 20 anos (240 ciclos mensais), o que seria o equivalente a *lifetime* (i.e., vida inteira), visto que ultrapassa a expectativa de vida da população brasileira, que de acordo com os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), era de 73,6 anos para homens (53), bem como da população com CPSC em tratamento.

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5%, para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de avaliação econômica (AE) do Ministério da Saúde (MS) (51).

Desfechos em saúde

Efetividade em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AV) foram considerados os desfechos dessa análise.

Racional e descrição do modelo

Uma análise de sobrevida particionada (PartSA) foi escolhida para avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU). A análise de PartSA seguiu o modelo conceitual apresentado na **Figura 6** com os respectivos estados de saúde: livre de progressão, progressão para doença resistente à castração e óbito. A PartSA utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida dependentes do tempo e, uma vez que os pacientes progridem nos estados de saúde, não retornam ao estado de saúde anterior. Todos os pacientes com CPSCm iniciam no modelo no estado de pré-progressão e evoluem para os estados de pós-progressão e morte conforme as curvas de sobrevida extrapoladas e ajustadas pelos HR estimados na meta-análise indireta.

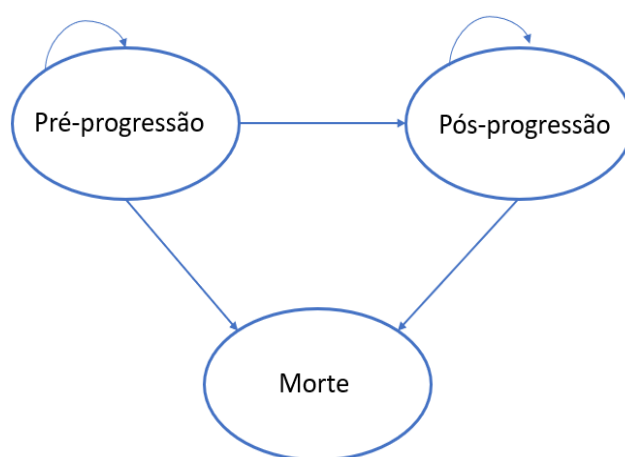


Figura 6. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando estados de saúde.
Fonte: elaboração própria.

As estimativas de SG e SLP foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier (KM) do estudo STAMPEDE, braço docetaxel, através da digitalização no *software* WebPlotDigitizer (versão 4.6). Dentre os estudos que avaliaram docetaxel + TPA, o

STAMPEDE foi escolhido por ser o estudo que avaliou e reportou SG e SLP do docetaxel com maior tempo de acompanhamento publicado (9 anos) (46).

A PartSA permitiu que os dados do KM do período de acompanhamento do estudo fossem extrapolados, utilizando cálculos paramétricos, por meio dos quais foram projetadas as tendências das curvas de sobrevida para o horizonte temporal da análise. A partir das curvas extrapoladas de SG e SLP para docetaxel + TPA, os HRs gerados na meta-análise indireta (descritos na seção de Evidências Clínicas deste relatório), para cada comparação, foram aplicados para estimar as curvas de cada uma das intervenções.

Após a escolha da curva de melhor ajuste e viabilidade clínica para o comparador docetaxel + TPA, e ajuste das curvas escolhidas para cada intervenção a partir da multiplicação dos parâmetros de escala pelos respectivos HRs, calculou-se as áreas sobre a curva (AUC) para cada ciclo do modelo. A AUC em cada ciclo do modelo foi dividida por 12 (ciclos anuais) e somada para compor o tempo total nos estados pré-progressão e pós-progressão. A soma das AUC para estes dois estados equivale ao tempo de sobrevida global (AV).

Os anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) foram estimados a partir da multiplicação dos valores utilidade e desutilidade identificados na literatura para os respectivos estados de saúde pela AUC estimada em cada ciclo.

Os custos incrementais e efetividade/utilidade foram calculados e representados como a diferença relativa entre as alternativas avaliadas.

Escolha das curvas de extrapolação e ajuste de HR

A partir dos dados extraídos das curvas de KM para docetaxel + TPA, os parâmetros necessários para a extrapolação das curvas para o horizonte temporal da ACE (20 anos), foram gerados utilizando o software RStudio e R 3.3.0 (**Apêndice 8**). As curvas de sobrevida foram extrapoladas por meio das distribuições compatíveis com a premissa dos *hazards* proporcionais: exponencial, weibull e gompertz.

A escolha da curva extrapolada mais adequada se deu por meio de inspeção visual e plausibilidade clínica. Para avaliar a plausibilidade clínica, as curvas foram projetadas para 30 anos, o que totalizaria 95 anos para os pacientes que entram no modelo (65 anos). Este valor ultrapassa a expectativa de vida esperada para estes pacientes. Assim, curvas que estimavam maior proporção de pacientes vivos ou sem progressão ao final deste período foram consideradas como inadequadas.

O segundo critério para escolha da curva foram os valores dos testes AIC/BIC. O modelo com menor valor de AIC (critério de informação de Akaike) e/ou BIC (Critério Bayesiano de Schwarz) foi considerado o modelo de melhor ajuste.

Para a SG e SLP foram escolhidas as curvas weibull para o caso-base, demonstradas na **Figura 7**.

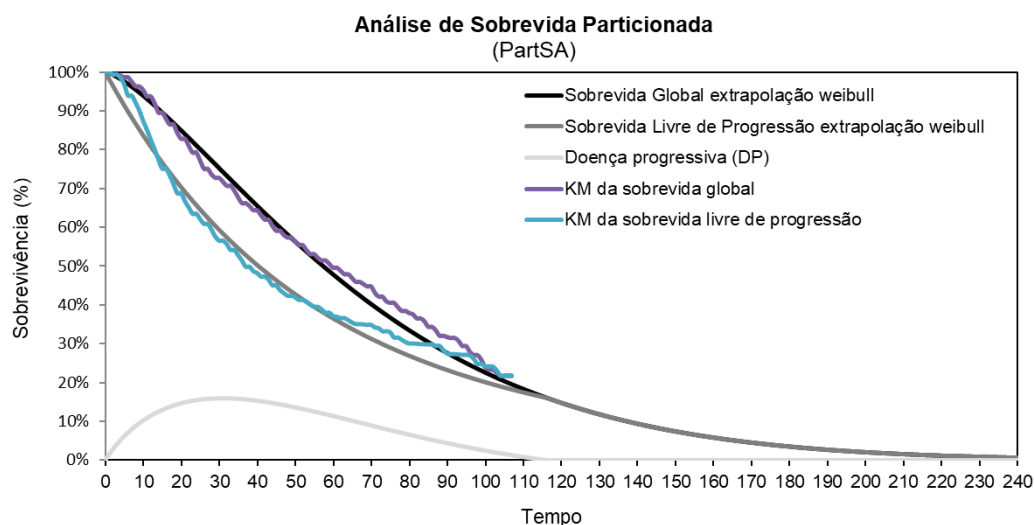


Figura 7. Curvas de KM e projetadas para SG e SLP do comparador docetaxel + TPA (extrapolação weibull). **Fonte:** elaboração própria.

Mensuração e valoração de custos

Foram incluídos na análise apenas custos médicos diretos. Considerou-se para a composição do custo os componentes hospitalares e ambulatoriais relacionados aos procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes, seguindo as recomendações das DDT do Adenocarcinoma de Próstata (15). Os custos de procedimentos e exames foram extraídos do SIGTAP, e os custos de medicamentos, obtido do Banco de Preços em Saúde, em consulta feita em agosto de 2023, sendo considerado o menor preço de aquisição praticado nos últimos 18 meses. Os custos de tratamento foram calculados considerando a posologia apresentada em bula.

Para os pacientes no estado de pré-progressão, foram incluídos custos do tratamento medicamentoso (intervenção), tratamento de eventos adversos e custos com monitoramento (exames e consultas). Para pacientes no estado pós-progressão, foram incluídos custos de monitoramento e tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia. A frequência, posologia e proporção de pacientes realizando estes tratamentos foi definida com base nas DDTs de Adenocarcinoma de Próstata (15) e na Diretriz Clínica da SBOC para o câncer de próstata avançado (24), complementada e validada com opinião de especialistas.

Os custos relativos aos tratamentos com abiraterona, apalutamida, enzalutamida e darolutamida foram imputados até a progressão da doença. Para a TPA, estabeleceu-se a premissa de que 10% dos pacientes realizariam orquiectomia, ao passo que os

demais 90% utilizariam GnRH-a durante todo o horizonte temporal, se mantendo mesmo após a progressão. Esta premissa foi validada com especialistas conforme a prática clínica. Os custos relacionados aos eventos adversos foram imputados considerando as taxas dos eventos adversos de grau ≥ 3 , multiplicada pelo custo de R\$ 45,93 (03.04.10.001-3 – Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico).

Todos os custos estão apresentados de forma detalhada no **Apêndice 7**.

Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em maio de 2023. Conversões de moeda não foram realizadas.

Definição de utilidades e desutilidades

Não foram identificados dados brasileiros ou internacionais de utilidade para CPSCm. O valor de utilidade para pacientes com CPRCm identificado na literatura internacional foi de 0,83, assintomáticos ou com sintomas leves (54). Todavia, este valor é superior à utilidade para a população brasileira geral com idade de 60 a 64 anos, que é 0,761 (55), e por isso, foi considerado inadequado. Assim, partiu-se da utilidade da população brasileira para pacientes que entram no modelo no estado de pré-progressão. Para os pacientes que passam para o estado de pós-progressão, assumiu-se o decréscimo de utilidade de 0,20. Este valor foi baseado no estudo de Heijnsdijk et al (56), referente à alteração entre a utilidade estimada no momento do diagnóstico de câncer de próstata e o momento da terapia paliativa. Assim, obteve-se o valor de utilidade de 0,561 para pacientes no estado pós-progressão.

Com base em outros estudos econômicos publicados para pacientes com CPSCm, considerou-se uma melhoria de 0,035 na utilidade dos pacientes em uso de abiraterona devido a dados reportados no estudo LATITUDE. Para os demais tratamentos, assumiu-se que não haveria alteração na utilidade com relação ao valor do estado de saúde (57–60).

Não foram consideradas desutilidades por ocorrência de eventos adversos, uma vez que estes dados dependeriam dos valores de frequência dos diferentes tipos de evento adverso de forma estratificada, o que não foi possível obter na meta-análise indireta realizada. Os valores utilizados estão especificados no **Quadro 11**.

Quadro 11. Valores de utilidade utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
Utilidade sem progressão	0,761	Beta	Utilidade da pop. Brasileira (55)
Acréscimo utilidade com abiraterona	0,035	Beta	ECR LATITUDE
Utilidade pós progressão	0,561	Beta	Heijnsdijk et al(56)

Fonte: elaboração própria.

Pressupostos do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

- De acordo com a opinião de especialistas, assumiu-se que todas as terapias seriam continuadas até a progressão da doença, uma vez que não havia dados disponíveis para incorporar a descontinuação da terapia por toxicidade ou por escolha do médico/paciente;
- O custo do tratamento de intercorrência clínica de paciente oncológico, foi imputado para todos os eventos adversos de grau ≥ 3 .

Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) e determinística univariada (tornado). Para a PSA foram executadas 2.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Para os parâmetros das curvas de SG e SLP, foi utilizada a matriz de Cholesky assumindo distribuição normal.

Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais, bem como em curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC), acompanhados de análise narrativa. Para construção das CEAC foram considerados valores de limiar de custo-efetividade conforme recomendado pela Conitec (R\$ 40.000,00 por AVAQ) (61) sendo variados entre uma e três vezes o valor de referência. Além disso, as análises de sensibilidade determinísticas univariadas foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base na variação identificada nos estudos. Quando a variação não estava disponível, uma variação de $\pm 20\%$ foi assumida.

Ambas as análises de sensibilidades foram realizadas para a RCUI, e os parâmetros utilizados estão apresentados no

Quadro 12.

Quadro 12. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística para o desfecho AVAQ.

Parâmetro	Determinístico	Mínimo DSA	Máximo DSA	Distribuição	Alfa	Beta
Taxa_desconto_aplicada	0,050	0,0400	0,0600	Beta	91,19	1732,57
HR_SG_TPA	1,260	1,120	1,410	Gama	290,08	0,00
HR_SLP_TPA	1,570	1,400	1,750	Gama	71,97	0,02
HR_SG_abiraterona	0,810	0,680	0,970	Beta	21,97	5,15
HR_SLP_abiraterona	0,490	0,390	0,600	Beta	13,53	6,37
HR_SG_abiraterona_doce	0,750	0,590	0,950	Beta	15,92	5,31
HR_SLP_abiraterona_doce	0,380	0,310	0,470	Beta	13,53	13,53
HR_SG_apalutamida	0,650	0,520	1,030	Beta	12,06	2,65
HR_SLP_apalutamida	0,530	0,440	0,640	Beta	10,97	4,70
HR_SG_darolutamida	0,680	0,570	0,810	Beta	38,79	18,26
HR_SLP_darolutamida	0,360	0,300	0,430	Beta	88,15	156,71
HR_SG_enzalutamida	0,770	0,630	0,940	Beta	9,48	1,81
HR_SLP_enzalutamida	0,620	0,520	0,730	Beta	2,88	0,28
Fator_de_correção_custos	1,00	1,0000	2,8000	Gama	4,74	0,21
Custo_Docetaxel	1082,08	865,66	1298,49	Gama	96,04	11,27
Custo_Enzalutamida	7100,39	5680,31	8520,47	Gama	96,04	73,93
Custo_Apalutamida	8595,46	6876,36	10314,55	Gama	96,04	89,50
Custo_Abiraterona	730,43	584,34	876,51	Gama	96,04	7,61
Custo_Darolutamida	4560,44	3648,35	5472,53	Gama	96,04	47,48
Custo_monitoramento	195,70	156,56	234,83	Gama	96,04	2,04
Custo_pós-progressão	713,30	570,64	855,96	Gama	96,04	7,43
Custo radioterapia	2919,00	2335,20	3502,80	Gama	96,04	30,39
Custo_TPA	383,29	306,63	459,95	Gama	96,04	3,99
Diário_tratamento_EA	4,00	1,0000	8,0000	Gama	5,02	0,80
Utilidade sem prog	0,761	0,6088	0,9132	Beta	22,19	6,97
Acréscimo utilidade com abiraterona	0,035	0,0280	0,0420	Beta	92,64	2554,32
Utilidade pós prog	0,561	0,4488	0,6732	Beta	41,60	32,55

Fonte: elaboração própria.

9.2 Resultados

As intervenções que apresentaram maiores ganhos em efetividade no horizonte temporal de 20 anos foram apalutamida e darolutamida + docetaxel (1,06 e 1,00 AVAQ incremental, respectivamente). Os medicamentos com maior custo incremental foram apalutamida e enzalutamida (R\$ 584.681 e R\$ 433.912 incremental, respectivamente). A abiraterona, seja em monoterapia ou associada ao docetaxel, apresentou as menores RCUI (R\$ 49.899 e R\$ 51.495 por AVAQ, respectivamente). A TPA sozinha apresentou pior efetividade e menor custo quando comparado ao docetaxel + TPA (**Tabela 1**).

Tabela 1. Custos, RCUI e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade.

Estratégia	Custo total (R\$)	AVAQ	AV	Custo incremental (R\$)	AVAQ incremental	AV incremental	RCUI (R\$ por AVAQ)	RCEI (R\$ por AV)
Docetaxel + TPA	47.081	3,40	4,66	-	-	-	-	-
TPA sozinha	39.329	2,83	4,06	-7.752	-0,58	-0,60	13.437^a	12.866 ^b
Abiraterona + TPA	85.481	4,17	5,26	38.400	0,77	0,60	49.899	64.138
Abiraterona + docetaxel + TPA	96.592	4,36	5,49	49.511	0,96	0,83	51.495	59.832
Apalutamida + TPA	631.762	4,46	5,93	584.681	1,06	1,26	552.478	462.416
Enzalutamida + TPA	480.992	4,06	5,41	433.912	0,66	0,75	654.910	579.540
Darolutamida + docetaxel + TPA	366.038	4,40	5,79	318.957	1,00	1,13	320.256	283.461

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AV: anos de vida; AVAQ: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo-utilidade incremental.

a R\$ 13.583 economizados por cada AVAQ perdido;

b R\$ 12.964 economizado por cada AV perdido.

Considerando o valor de R\$ 40.000 por AVAQ incremental, todos os medicamentos se apresentaram como não custo-efetivos, ou seja, a RCUI estava acima do limiar proposto pelo MS. Entretanto, a abiraterona, seja em monoterapia ou em associação com docetaxel, passa a ser custo efetiva quando assumido o limiar de R\$ 120.000 por AVAQ incremental (**Figura 8**).

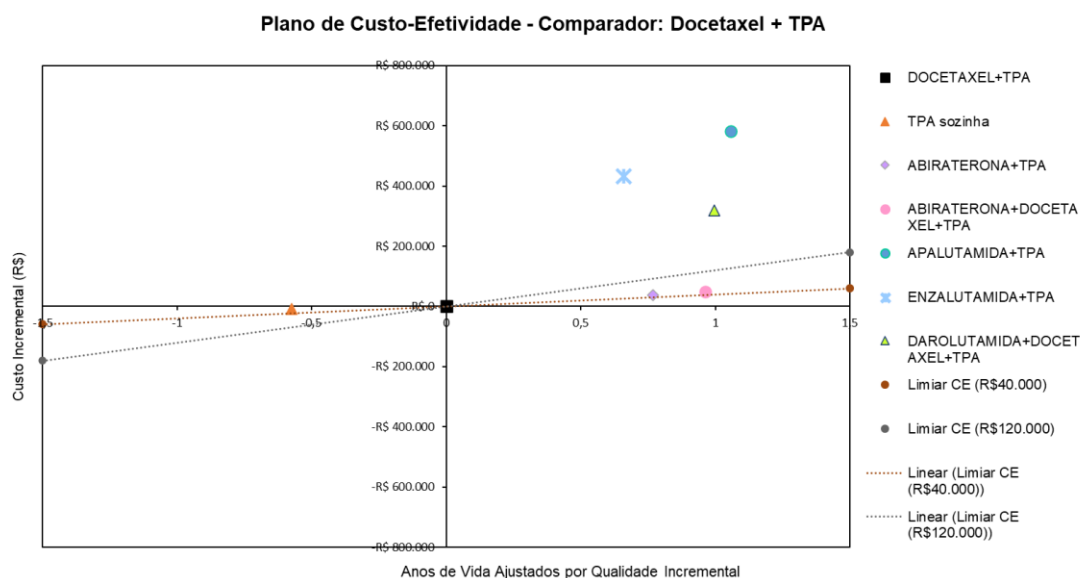


Figura 8. Plano de custo-efetividade das tecnologias avaliadas comparados ao docetaxel. **Fonte:** elaboração própria.

A CEAC apresentada na **Figura 9** mostra que, para limiares inferiores a R\$ 20.000, a TPA sozinha apresenta a maior probabilidade de ser custo-efetiva. Para valores de limiar entre R\$ 20.000 e R\$ 80.000, a alternativa mais custo-efetiva é o docetaxel + TPA. Para limiares acima de R\$ 90.000, as alternativas abiraterona + TPA e abiraterona + docetaxel + TPA são as que apresentam maior probabilidade de serem custo-efetivas.

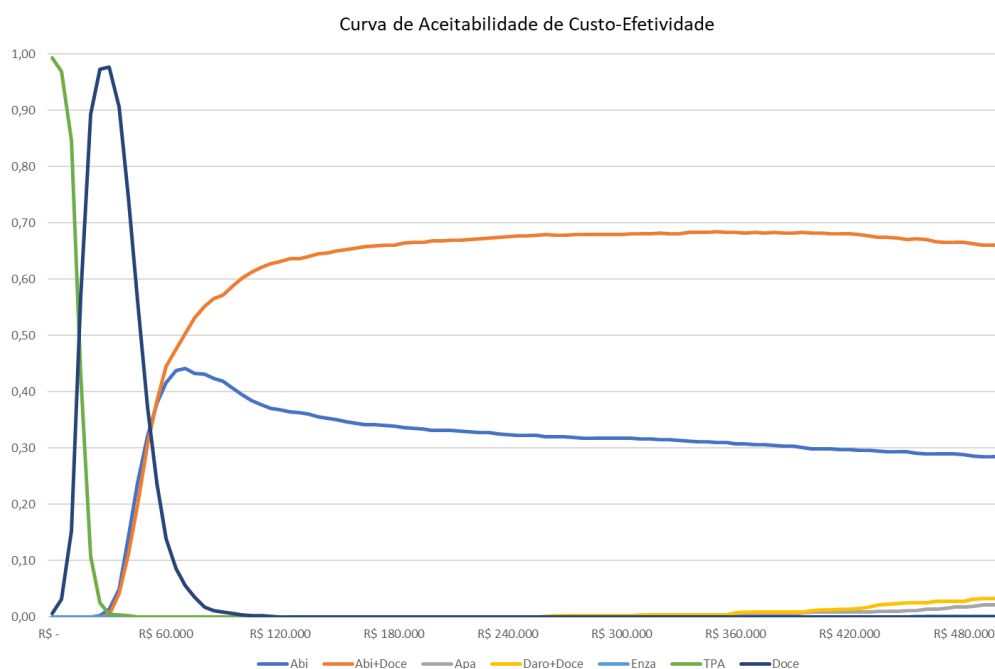


Figura 9. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC). **Fonte:** elaboração própria

A **Tabela 2** apresenta os valores mínimos e máximos da RCUI obtidos na análise de sensibilidade univariada (DSA) para cada comparação. Nesta análise, as variáveis que mais impactaram na razão de custo-efetividade foram os valores de HR das intervenções e o valor de utilidade do estado de saúde sem progressão. Os gráficos de tornado da DSA para cada comparação estão apresentados no **Apêndice 10**.

Tabela 2. Valores mínimos e máximos da RCUI obtidos na análise de sensibilidade univariada.

Estratégia	Mínimo RCUI		Máximo RCUI	
Abiraterona + TPA	R\$	33.219,55	R\$	82.575,44
Abiraterona +docetaxel + TPA	R\$	39.638,10	R\$	92.505,37
Apalutamida + TPA	R\$	412.918,61	R\$	981.194,94
Enzalutamida + TPA	R\$	436.511,58	R\$	1.554.700,86
Darolutamida+docetaxel + TPA	R\$	249.511,08	R\$	480.090,40

Fonte: elaboração própria. Legenda: TPA: terapia de privação androgênica.

Assim como a DSA, os resultados da PSA corroboraram os resultados apresentados no caso base, demonstrando que apenas a abiraterona (associada ou não ao docetaxel) é custo-efetiva considerando o limiar de R\$120.000 por AVAQ (**Apêndice 10**).

10 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Esta avaliação tem como objetivo estimar o impacto orçamentário de uma possível incorporação de abiraterona, apalutamida, enzalutamida e darolutamida associado à TPA, em comparação ao tratamento com docetaxel + TPA, em pacientes com CPSCm, no Sistema Único de Saúde (SUS). Para a análise de impacto orçamentário (AIO), foi elaborado um modelo no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (MS)(62).

10.1 Métodos

População

Para estimar a população elegível ao tratamento com CPSCm, considerou-se demanda epidemiológica, considerando dados internacionais. Não foi possível utilizar dados brasileiros, uma vez que os estudos identificados apresentavam apenas taxas de novos casos, o que não seria adequado para esta AIO. Estudos brasileiros reportando a prevalência do câncer de próstata foram meta-analisados na RS de Romero et al (2012), mas se referiam à positividade em relação à população submetida a rastreio ou ao exame histopatológico, e não à prevalência em relação a homens ou homens em determinada faixa etária (63,64).

Assim, partiu-se da população brasileira de homens adultos projetada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (53); para os anos a partir de 2023, as projeções foram ajustadas pela diferença entre a projeção e os dados do Censo de 2023. Para estimar a prevalência do CPSCm foram utilizados dados do estudo multicêntrico, observacional e longitudinal realizado na Espanha (65). A prevalência pontual de CPSCm em 2019 foi estimada em 0,10% na população total de homens vivos acima de 18 anos.

Quadro 13. Estimativa de pacientes elegíveis para cálculo da AIO.

População	Ano 1 (2025)	Ano 2 (2026)	Ano 3 (2027)	Ano 4 (2028)	Ano 5 (2029)
Projeção da população brasileira; homens > 18 anos.	75.281.392	75.966.005	76.626.417	77.263.478	77.865.481
Percentual de pacientes com CPSCm (0,1%) entre homens adultos	75.281	75.966	76.626	77.263	77.865
População final elegível	75.281	75.966	76.626	77.263	77.865

Fonte: elaboração própria.

Market share

Para o cenário atual, considerou-se que todos os pacientes elegíveis estão em uso de TPA + quimioterapia. Apesar de não haver procedimento de quimioterapia específica no SUS para pacientes com CPSCm, esta premissa foi assumida conforme a prática clínica e as recomendações de diretrizes, conforme descrito anteriormente neste relatório. O cenário referência foi comparado com cinco cenários propostos que simulam a incorporação de cada uma das tecnologias avaliadas (abiraterona, abiraterona com docetaxel, apalutamida, enzalutamida e darolutamida com docetaxel) e um sexto cenário, no qual a abiraterona é incorporada em terapia dupla ou tripla (sozinha e associada ao docetaxel), considerando que ambas as alternativas se mostraram custo-efetivas na ACE. Para todos os cenários propostos, assumiu-se a mesma taxa de difusão de mercado de 10% ao ano.

Os cenários alternativos e os respectivos *market shares* estão representados no Quadro 14 a seguir.

Quadro 14. *Market share* utilizado na AIO.

	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário Referência					
Docetaxel + TPA	100%	100%	100%	100%	100%
TPA sozinha	0%	0%	0%	0%	0%
Abiraterona + TPA	0%	0%	0%	0%	0%
Abiraterona + Docetaxel + TPA	0%	0%	0%	0%	0%
Apalutamida + TPA	0%	0%	0%	0%	0%
Darolutamida + Docetaxel + TPA	0%	0%	0%	0%	0%
Enzalutamida + TPA	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário Alternativo 1 (abiraterona)					
Docetaxel + TPA	90%	80%	70%	60%	50%
Abiraterona + TPA	10%	20%	30%	40%	50%
Cenário Alternativo 2 (abiraterona+docetaxel)					
Docetaxel + TPA	90%	80%	70%	60%	50%
Abiraterona + Docetaxel + TPA	10%	20%	30%	40%	50%
Cenário Alternativo 3 (apalutamida)					
Docetaxel + TPA	90%	80%	70%	60%	50%
Apalutamida + TPA	10%	20%	30%	40%	50%
Cenário Alternativo 4 (darolutamida+docetaxel)					
Docetaxel + TPA	90%	80%	70%	60%	50%
Darolutamida + Docetaxel + TPA	10%	20%	30%	40%	50%
Cenário Alternativo 5 (enzalutamida)					
Docetaxel + TPA	90%	80%	70%	60%	50%
Enzalutamida + TPA	10%	20%	30%	40%	50%
Cenário Alternativo 6 (abiraterona e abiraterona+docetaxel)					

Docetaxel + TPA	85%	70%	55%	40,0%	25,0%
Abiraterona + TPA	10%	20%	30%	40,0%	50,0%
Abiraterona + Docetaxel + TPA	5%	10%	15%	20,0%	25,0%

Fonte: elaboração própria.

Uma análise adicional está apresentada no **Apêndice 11**, e mostra a comparação de um cenário de referência no qual só há disponível a TPA (100% de market share nos cinco anos), comparado com um cenário onde todos os pacientes realizam docetaxel + TPA (100% de market share nos cinco anos). Esta análise foi realizada, a fim de orientar a possível criação do procedimento de quimioterapia para pacientes com CPSCm no SUS.

Também foi estimado um cenário complementar no qual todas as tecnologias estariam disponíveis, divididas com *market share* iguais e crescentes ao longo dos anos (**Apêndice 11**).

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2025 a 2029), conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (62).

Custos

Na análise principal, foram considerados no modelo exclusivamente os custos diretos de aquisição das tecnologias. Adicionalmente, foram realizadas análises complementares considerando os custos de monitoramento dos pacientes sem progressão da doença e de monitoramento e tratamento dos pacientes que evoluem para a progressão da doença. Todos os custos estão apresentados detalhadamente no **Apêndice 7**.

Pressupostos utilizados no modelo

Foram assumidos alguns pressupostos para a condução desta análise de impacto orçamentário, sendo eles:

- Por se tratar de um modelo dinâmico, foi considerada a progressão da doença, a sobrevida do paciente e os diferentes custos para cada ano de tratamento, sendo criadas coortes para entrada e acompanhamento dos pacientes em cada ano da análise;
- A AIO utilizou dados de sobrevida para a migração da população elegível nas coortes. Desta forma, as taxas de SLP e SG em 12, 24, 36 e 48 meses

foram extraídas do Kaplan-Meier do grupo docetaxel, no estudo STAMPEDE. Para as demais intervenções, o HR estimado na meta-análise indireta foi utilizado para ajustar as respectivas taxas de SG e SLP (descrito anteriormente no relatório, nos parâmetros da ACE/ACU);

- Assumiu-se que todos os pacientes estimados com CPSCm entrariam no estado sem progressão, uma vez que a progressão caracterizaria o CPRCm, sendo esta população inelegível a esta análise;
- Assumiu-se que os tratamentos são utilizados apenas até a progressão da doença.

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise foi apresentada em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi de $\pm 20\%$, conforme **Quadro 15**.

Quadro 15. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística.

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo
Parâmetros gerais			
Custo do acompanhamento pré-progressão (incluindo TPA contínua)	R\$ 4.599,48	R\$ 3679,58	R\$ 5519,38
Custo da pós-progressão	R\$ 8.559,56	R\$ 6847,64	R\$ 10271,47
Custo acompanhamento pós-progressão (incluindo TPA contínua)	R\$ 6.947,82	R\$ 5558,26	R\$ 8337,38
Parâmetros para o comparador docetaxel (todos os cenários)			
Custo anual (aplicado apenas no 1º ano)	R\$ 6.561,92	R\$ 5249,53	R\$ 7874,30
Taxa de SLP em 12 meses	0,812	0,649	0,974
Taxa de SLP em 24 meses	0,664	0,531	0,797
Taxa de SLP em 36 meses	0,545	0,436	0,654
Taxa de SLP em 48 meses	0,448	0,358	0,538
Taxa de óbito em 12 meses	0,078	0,062	0,093
Taxa de óbito em 24 meses	0,189	0,151	0,227
Taxa de óbito em 36 meses	0,306	0,245	0,367
Taxa de óbito em 48 meses	0,419	0,335	0,503
Parâmetros para a intervenção abiraterona (Cenário 1 e Cenário 6)			
Custo anual	R\$ 8.502,40	R\$ 6801,92	R\$ 10202,88
Taxa de SLP em 12 meses	0,903	0,678	1,018
Taxa de SLP em 24 meses	0,818	0,593	0,889
Taxa de SLP em 36 meses	0,743	0,523	0,785
Taxa de SLP em 48 meses	0,644	0,464	0,697
Taxa de óbito em 12 meses	0,063	0,051	0,076
Taxa de óbito em 24 meses	0,156	0,125	0,187
Taxa de óbito em 36 meses	0,256	0,205	0,308
Taxa de óbito em 48 meses	0,356	0,285	0,427
Parâmetros para a intervenção abiraterona + docetaxel (Cenário 2 e Cenário 6)			
Custo anual (primeiro ano, inclui docetaxel)	R\$ 15.064,32	R\$ 12051,45	R\$ 18077,18
Custo anual (anos seguintes)	R\$ 8.502,40	R\$ 6801,92	R\$ 10202,88
Taxa de SLP em 12 meses	0,924	0,739	1,109

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo
Taxa de SLP em 24 meses	0,855	0,684	1,025
Taxa de SLP em 36 meses	0,760	0,608	0,912
Taxa de SLP em 48 meses	0,666	0,533	0,799
Taxa de óbito em 12 meses	0,059	0,047	0,071
Taxa de óbito em 24 meses	0,145	0,116	0,175
Taxa de óbito em 36 meses	0,240	0,192	0,288
Taxa de óbito em 48 meses	0,334	0,267	0,401
Parâmetros para a intervenção apalutamida (Cenário 3)			
Custo anual	R\$ 104.351,86	R\$ 83481,48	R\$ 125222,23
Taxa de SLP em 12 meses	0,895	0,716	1,074
Taxa de SLP em 24 meses	0,805	0,644	0,966
Taxa de SLP em 36 meses	0,725	0,580	0,870
Taxa de SLP em 48 meses	0,653	0,523	0,784
Taxa de óbito em 12 meses	0,051	0,041	0,061
Taxa de óbito em 24 meses	0,127	0,102	0,153
Taxa de óbito em 36 meses	0,212	0,169	0,254
Taxa de óbito em 48 meses	0,297	0,238	0,357
Parâmetros para a intervenção darolutamida + docetaxel (Cenário 4)			
Custo anual (primeiro ano, inclui docetaxel)	R\$ 61.687,26	R\$ 49349,81	R\$ 74024,71
Custo anual (anos seguintes)	R\$ 55.125,34	R\$ 44100,27	R\$ 66150,41
Taxa de SLP em 12 meses	0,928	0,742	1,113
Taxa de SLP em 24 meses	0,863	0,690	1,036
Taxa de SLP em 36 meses	0,780	0,624	0,936
Taxa de SLP em 48 meses	0,691	0,553	0,830
Taxa de óbito em 12 meses	0,054	0,043	0,064
Taxa de óbito em 24 meses	0,133	0,106	0,159
Taxa de óbito em 36 meses	0,220	0,176	0,264
Taxa de óbito em 48 meses	0,309	0,247	0,370
Parâmetros para a intervenção enzalutamida (Cenário 5)			
Custo anual	R\$ 86.160,39	R\$ 68928,31	R\$ 103392,47
Taxa de SLP em 12 meses	0,879	0,703	1,054
Taxa de SLP em 24 meses	0,776	0,621	0,931
Taxa de SLP em 36 meses	0,686	0,549	0,824
Taxa de SLP em 48 meses	0,608	0,486	0,729
Taxa de óbito em 12 meses	0,060	0,048	0,072
Taxa de óbito em 24 meses	0,149	0,119	0,179
Taxa de óbito em 36 meses	0,245	0,196	0,294
Taxa de óbito em 48 meses	0,342	0,273	0,410

Fo nte: elaboração própria. Legenda: SLP: Sobrevida Livre de Progressão.

10.2 Resultados para o caso-base

A AIO do caso-base considerou, além dos custos de aquisição das alternativas, os custos do monitoramento da doença e o custo da progressão. Conforme demonstrado na **Tabela 3**, observa-se que uma possível incorporação da abiraterona resultaria em um custo incremental acumulado em cinco anos de R\$ 164.556.064 (quando em monoterapia) e de R\$ 270.343.135 (quando associado ao docetaxel). Estes são os cenários que apresentam menor IO, seguidos pelo cenário de incorporação da abiraterona terapia dupla ou tripla (ou seja, associada ou não ao docetaxel) (R\$

292.481.195), darolutamida (R\$ 3.024.651.611), enzalutamida (R\$ 4.587.531.936) e apalutamida (R\$ 5.379.034.320). Estes valores são justificados pelo alto custo de aquisição das tecnologias e o uso contínuo dos tratamentos até a progressão.

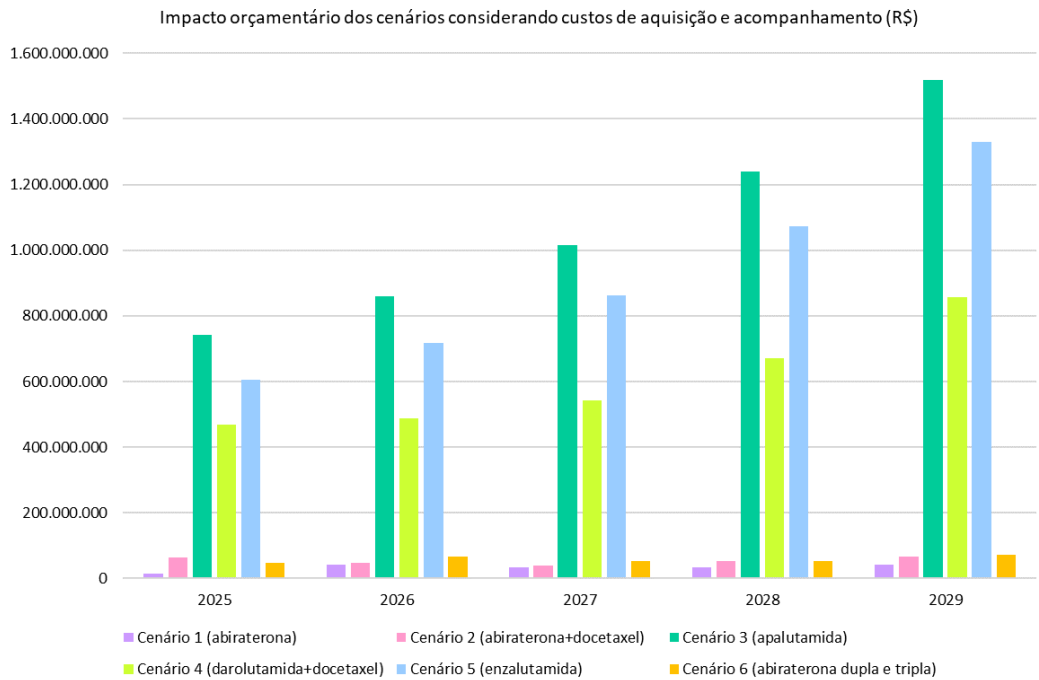


Figura 10. Comparação entre cenário referência e os cenários propostos. **Fonte:** elaboração própria.

Tabela 3. Resultado do impacto orçamentário considerando custo de aquisição, monitoramento e acompanhamento dos pacientes.

	Custos (R\$)					
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
IO cenário 1 (a biraterona)	14.741.090	41.421.572	34.611.222	32.413.897	41.368.283	164.556.064
IO cenário 2 (a biraterona + docetaxel)	64.589.348	46.876.934	39.257.266	52.424.405	67.195.182	270.343.135
IO cenário 3 (a palutamida)	742.871.099	860.499.088	1.016.687.527	1.240.288.823	1.518.687.783	5.379.034.320
IO cenário 4 (darolutamida + docetaxel)	468.613.467	486.542.256	542.778.749	670.389.465	856.327.674	3.024.651.611
IO cenário 5 (enzalutamida)	604.677.828	717.266.528	863.537.728	1.072.438.993	1.329.610.859	4.587.531.936
IO cenário 6 (abi dupla e tripla)	46.329.217	66.017.109	54.061.706	53.816.537	72.256.625	292.481.195

Fonte: elaboração própria.

Nas análises de sensibilidade determinísticas para os cenários de incorporação da abiraterona, a aplicação do fator de correção (2,8) para custos foi o parâmetro que gerou maior incerteza, estando associado a cenários de grande economia, ou seja, redução de custos para o sistema. Esta economia é resultado principalmente de se evitar a progressão da doença e, conseqüentemente, reduzir os custos de tratamento e monitoramento da doença progressiva. Por outro lado, por mais que as demais terapias também reduzam o risco de progressão, o alto custo de aquisição se contrapõe a uma possível economia de custos de monitoramento e tratamento da doença progressiva.

Para os demais cenários, o principal parâmetro que afetou as estimativas de IO foi a taxa de ocorrência de CPSCm na população de homens adultos. Este parâmetro tem especial influência nos cenários onde o custo de aquisição das tecnologias é expressivamente superior ao comparador, o que levará à maior incerteza relacionada ao número absoluto de pacientes elegíveis.

As análises de sensibilidade para os cenários estão apresentadas no **Apêndice 12**.

10.3 Resultados considerando apenas custo de aquisição das tecnologias avaliadas

Foram realizadas AIO para os mesmos cenários descritos anteriormente considerando apenas o custo de aquisição dos medicamentos (**Figura 11**). Os resultados demonstram que o custo incremental acumulado em cinco anos é superior do que quando são considerados os demais custos (**Tabela 4**). Este fato é justificado pelo custo relacionado à doença progressiva e à capacidade das alternativas avaliadas em reduzir a progressão da doença quando comparados ao docetaxel + TPA.

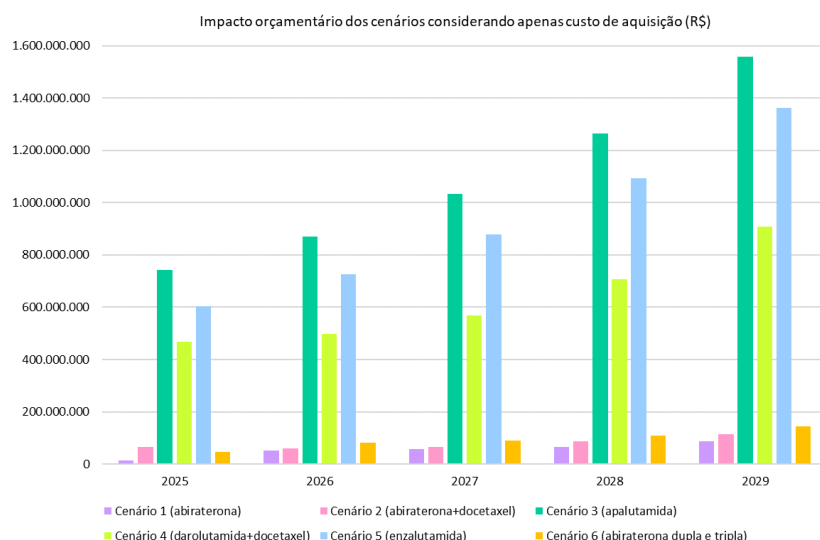


Figura 11. Comparação entre cenário referência e os cenários propostos considerando apenas custos diretos de aquisição. **Fonte:** elaboração própria.

Tabela 4. Resultado do Impacto Orçamentário considerando apenas custo de aquisição.

Custos (R\$)						
	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
IO cenário 1 (abiraterona)	14.741.090	52.345.635	56.329.457	65.309.311	86.853.429	275.578.923
IO cenário 2 (abiraterona + docetaxel)	64.589.348	59.459.168	65.313.664	87.592.333	115.969.067	392.923.580
IO cenário 3 (apalutamida)	742.871.099	869.862.785	1.033.199.614	1.264.702.911	1.559.029.229	5.469.665.639
IO cenário 4 (darolutamida + docetaxel)	468.613.467	499.115.253	568.732.865	707.002.900	907.510.442	3.150.974.926
IO cenário 5 (enzalutamida)	604.677.828	725.700.136	877.822.297	1.092.416.286	1.363.625.497	4.664.242.044
IO cenário 6 (abi dupla e tripla)	46.329.217	81.955.199	88.808.140	108.781.595	144.396.792	470.270.944

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IO: impacto orçamentário.

11 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de Ensaios Clínicos da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para tratamento de câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm). A busca foi realizada em 19 de março de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:



- (1) Anvisa Ensaios Clínicos – C61 - neoplasia maligna da próstata. Filtros: fase 3 e 4; Situação do Estudo: autorizado, finalizado e iniciado (1).
- (2) ClinicalTrials.gov – Condition/disease: hormone sensitive prostate cancer. Filtros: not yet recruiting, recruiting, enrolling by invitation, active, not recruiting, complete e phase: 3, 4 (2).
- (3) Cortellis – Current Development Status (Indication (hormone sensitive prostate cancer); Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status) (3).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Além disso, foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Foram excluídas as tecnologias constantes nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata vigente, portaria nº 498, de 11 de maio de 2016. Bem como tecnologias que foram avaliadas recentemente pela Conitec, seja com recomendação favorável ou desfavorável à incorporação (quando houver e para a população que está em avaliação).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram selecionadas duas tecnologias potenciais para a indicação deste relatório (**Quadro 16**).

Quadro 16 - Medicamentos potenciais para o tratamento do câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSC).

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Avaliação Agências de ATS
Saruparib	Inibidor de PARP 1	VO	Fase 3a (4) 	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE e CADTH: sem avaliação
Relugolix (Orgovyx)	Antagonista do hormônio liberador de gonadotrofina	VO	Fase 3b (5) 	Anvisa: sem registro VER NOVAMENTE EMA: 2022 FDA: 2020	NICE e CADTH: em avaliação

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em março de 2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PARP – inibidor de Poly ADP ribose polymerase. a recrutando. b completo

Saruparibe (AZD-5305) é um inibidor da poli (ADP-ribose) polimerase 1 (PARP1), pela via oral para tratamento potencial de tumores sólidos avançados incluindo câncer de próstata sensível a castração e metastático. O ensaio clínico de fase 3 (NCT06120491) iniciou em 2023 e tem previsão de finalização em 2031 e possui centro de pesquisa no Brasil.

Relugolix é um antagonista do hormônio liberador de gonadotrofina, registrado na EMA e FDA para o tratamento oral do câncer de próstata resistente à castração (CRPC) (6). O ensaio clínico de fase 3 (NCT03085095) está completo desde 2021 e teve centro de pesquisa no Brasil.

Referências da seção de MHT

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 19 de março de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>.
2. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 19 de março de 2024. Disponível em: clinicaltrials.gov.
3. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em 19 de março de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
4. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06120491>.

5. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03085095>.
6. EMA [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orgovyx>.

12 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 13/2024 esteve aberta durante o período de 01/03/2024 a 13/03/2024 e recebeu quatro inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

O representante inicia seu relato afirmando não possuir vínculo com a indústria. Segundo o participante, seu diagnóstico é de câncer de próstata com metástase óssea na coluna e no quadril. Em seguida, informa que fala de Jundiaí, São Paulo. O paciente recebeu o diagnóstico entre os meses de abril e maio de 2023. Os exames solicitados pelo médico foram ultrassonografia, ressonância magnética, cintilografia e biópsia de plasma. Foi, então, encaminhado ao oncologista e fez, primeiramente, uso de Zoladex®. Relata que faz tratamento com um urologista e utilizou a apalutamida 60 mg, quatro comprimidos por dia. Atualmente, está no terceiro ciclo de tratamento com o Zoladex® (agosto/2023, novembro/2023 e fevereiro/2024) e no quinto mês de uso da apalutamida.

Em fevereiro de 2024, foram feitos exames laboratoriais e de toque para monitoramento do uso do Zoladex®, nos quais se obtiveram resultados muito bons, tais como: redução do PSA para 1,21 mg/mL, redução do tamanho da próstata de 45 g para 26 g, dos níveis de testosterona de 654 ng/dL para 18,1 ng/dL, além da não progressão das metástases ósseas.

Em relação à apalutamida, o participante fala que, ao pegar o medicamento, foi orientado a respeito de possíveis eventos adversos, como fadiga, náuseas, tonturas, redução de peso, perda de apetite e queda capilar. O paciente, porém, não teve nenhuma dessas manifestações, seguindo sua vida normalmente e mantendo as atividades que já realizava antes de começar o tratamento. Nesse sentido, conta que, devido à combinação dos dois medicamentos, teve apenas ondas de calor.

Dessa forma, o tratamento manteve-se continuamente, devido aos bons resultados observados. Além disso, não houve alteração na prescrição inicial: quatro injeções de Zoladex® em maio de 2024 e quatro comprimidos de apalutamida ao dia.

O vídeo da 128ª Reunião Ordinária da Conitec pode ser acessado [aqui](#).

13 ACEITABILIDADE

Os estudos incluídos na síntese de evidências não avaliaram adesão, aceitabilidade ou satisfação dos pacientes em uso de abiraterona, apalutamida, enzalutamida e darolutamida.

Por se tratar de terapias orais e, apesar de abiraterona (hipertensão, edema periférico, hipopotassemia), apalutamida (fadiga, erupções cutâneas diversas, hipertensão) e enzalutamida (fadiga, fogachos e hipertensão) apresentarem maior risco de EAs, não foram identificadas razões específicas que afetem a aceitabilidade dos medicamentos avaliados pelos pacientes com CPSCm.

14 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

O alto custo dos tratamentos, em especial da enzalutamida, darolutamida e apalutamida, pode representar obstáculos à implementação e viabilidade de aquisição dos medicamentos, em um contexto em que o financiamento da oncologia tem peculiaridades em relação aos demais medicamentos da assistência farmacêutica e o poder de compra de Estados e Municípios é variável, impactando nos preços praticados.

Os medicamentos avaliados são de administração oral e, por isso, não foram identificados outros aspectos relevantes que interfiram na implementação e viabilidade de seu uso, considerando aspectos relacionados à programação, armazenamento, distribuição, dispensação e/ou preparo. Cabe destacar que, para uso destes medicamentos é necessário que o paciente esteja em uso de TPA, seja através dos GnRH-a (mensais ou trimestrais) ou da realização da orquiectomia bilateral, o que é recomendado no contexto das DDT de Adenocarcinoma de Próstata.

15 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foram realizadas buscas em agosto de 2023 nos sites das agências internacionais do NICE (National Institute for Health and Care Excellence – Inglaterra), SMC (Scottish Medicines Consortium – SMC – Escócia), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Canadá) e PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Austrália), para os termos **abiraterone**, **apalutamide**, **darolutamida** e **enzalutamide**. O **Quadro 17** apresenta um resumo das recomendações das agências para cada uma das tecnologias avaliadas.

Quadro 17. Resumo das recomendações de agências internacionais de ATS

	Abiraterona	Apalutamida	Enzalutamida	Darolutamida
NICE (66–69)	Não está recomendada já que as estimativas da abiraterona comparada com TPA sozinha ou com docetaxel + TPA para toda a população são maiores do que o NICE considera custo-efetivo.	Apalutamida + TPA está recomendada como opção para o tratamento de CPSCm em adultos, somente quando o docetaxel não for adequado e <u>mediante acordo comercial.</u>	Enzalutamida + TPA está recomendada como uma opção para o tratamento do CPSCm em adultos <u>mediante a acordo comercial.</u>	Darolutamida com docetaxel é recomendada como uma opção para o tratamento de CPSCm em adultos <u>mediante a acordo comercial.</u>
SMC (70–72)	Abiraterona + TPA está recomendada para tratamento de CPSCm de alto risco recém-diagnosticado <u>no contexto de um acordo comercial.</u>	Apalutamida + TPA está recomendada como uma opção para o tratamento do CPSCm em adultos <u>mediante a acordo de acesso ao paciente.</u>	Enzalutamida + TPA está recomendada como uma opção para o tratamento do CPSCm em adultos <u>mediante a acordo de acesso ao paciente.</u>	Darolutamida + TPA + docetaxel está recomendada como opção de tratamento do CPSCm em adultos <u>mediante a acordo de acesso ao paciente.</u>
CADTH (73–77)	Não foi identificada recomendação. **	Apalutamida foi recomendada para reembolso apenas se a relação custo-efetividade e impacto orçamentário melhorasse para um nível aceitável <u>através de redução no preço.</u>	Enzalutamida foi recomendada para reembolso apenas se a relação custo-efetividade e impacto orçamentário melhorasse para um nível aceitável <u>através de redução no preço.</u>	Darolutamida com docetaxel está recomendada para pacientes com CPSCm desde que estejam aptos a receber docetaxel, sob a condição de redução do preço. *
PBAC (78)	Não foi identificada recomendação para CPSCm.	Apalutamida + TPA está recomendada como uma opção para o tratamento do CPSCm. ***	Enzalutamida + TPA está recomendada como uma opção para o tratamento do CPSCm. ***	Não foi identificada recomendação para CPSCm.

Fonte: elaboração própria. * Critérios adicionais para o uso da darolutamida incluíam pacientes elegíveis para quimioterapia e que estejam com saúde relativamente boa (ou seja, tenham bom status de desempenho); que não devem ter recebido TPA para doença metastática por mais de 6 meses, completado TPA para doença não metastática no último ano ou recebido outras terapias sistêmicas anteriores para CPSCm. ** Está em andamento uma avaliação de reembolso da abiraterona em associação com docetaxel para CPSCm (79). *** Como critério de uso destas duas tecnologias, o paciente deve estar em uso de TPA, e o paciente não deve receber tratamento subsidiado pelo PBS se a doença progressiva se desenvolver durante o uso dos respectivos medicamentos. O tratamento deve ser iniciado dentro de 6 meses após o início do tratamento com TPA.

Adicionalmente, o CADTH avaliou as sequencias de tratamento com os medicamentos para o câncer de próstata e reportou que não foram encontradas evidências sobre as sequências de tratamento com estes medicamentos em pacientes CPSCm (73,74).

16 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia de privação androgênica (TPA) é o principal tratamento dos pacientes com CPSCm, e tem como objetivo a supressão dos níveis séricos de testosterona (para valores inferiores a 50 ng/dL). A TPA pode ser feita por meio da orquiectomia bilateral (castração cirúrgica) ou pelo uso de análogos de GnRH. De acordo com diretrizes nacionais, internacionais e estudos recentes, o uso de TPA isolado deve ser desencorajado no CPSCm. Recomenda-se nestes casos a combinação da TPA com terapia hormonal (por exemplo, TPA + abiraterona ou TPA + enzalutamida), ou com quimioterapia + terapia hormonal (por exemplo, TPA + docetaxel + darolutamida) (17,23,24). Cabe ainda destacar que parte dos pacientes com CPSCm pode não estar apto a receber quimioterapia com docetaxel associada à TPA, o que resulta em necessidade não atendida, considerando que a TPA isolada não é recomendada, atualmente.

Dessa forma, apesar de não haver procedimento de quimioterapia específica para pacientes com CPSCm no SUS (está disponível apenas quimioterapia para CPRC), neste relatório, abiraterona, apalutamida, enzalutamida e darolutamida associados à TPA foram avaliados em comparação à docetaxel + TPA. Esta premissa foi validada com especialistas, estando de acordo com a prática clínica. Cabe destacar ainda que docetaxel + TPA apresentou superioridade estatisticamente significativa em termos de SG e SLP quando comparada à TPA sozinha, reforçando a escolha do comparador para as análises. Para esta comparação, em ambos os desfechos, a evidência foi avaliada com moderada certeza, rebaixada por limitações metodológicas.

A meta-análise indireta realizada a partir dos dados extraídos dos nove ECRs identificados na literatura indicou que quando comparadas a docetaxel + TPA, todas as intervenções foram superiores no desfecho de SG, ao passo que a apalutamida + TPA e darolutamida + docetaxel + TPA foram as alternativas com maior benefício em termos de SG (HR 0,65; IC95% 0,52-0,83; e HR 0,68; IC95% 0,57-0,81, respectivamente). Semelhantemente, para o desfecho de sobrevida livre de progressão (resistência à castração), todas as intervenções foram superiores no desfecho de SLP quando comparados ao docetaxel + TPA, sendo a darolutamida + TPA e abiraterona + docetaxel + TPA as alternativas com maior benefício (HR 0,36; IC95% 0,30-0,43; e HR 0,38; IC95% 0,31-0,47, respectivamente).

Na avaliação econômica, as intervenções que apresentaram maiores ganhos em efetividade foram apalutamida e darolutamida + docetaxel (1,06 e 1,00 AVAQ incremental, respectivamente). Os medicamentos com maior custo incremental foram apalutamida e enzalutamida (R\$ 584.681 e R\$ 433.912, incremental, respectivamente). A abiraterona, seja em monoterapia ou associada ao docetaxel, apresentou as RCUI mais

favoráveis (R\$ 49.899 e R\$ 51.495 por AVAQ, respectivamente), sendo a única alternativa custo-efetiva para o limiar de R\$ 120.000 por AVAQ. A TPA sozinha apresentou pior efetividade e menor custo quando comparado ao docetaxel + TPA.

Na análise de impacto orçamentário elaborada a partir da estimativa epidemiológica, a incorporação da abiraterona resultaria em um IO acumulado em cinco anos de R\$ 164.556.064 quando em monoterapia e de R\$ 270.343.135 quando associado ao docetaxel. Num cenário onde a abiraterona estaria disponível tanto em monoterapia quanto associado ao docetaxel, o IO acumulado em cinco anos foi de R\$ 292.481.195. Estes são os cenários que apresentam menor IO, seguidos pelo cenário de incorporação darolutamida (R\$ 3.024.651.611), enzalutamida (R\$ 4.587.531.936) e apalutamida (R\$ 5.379.034.320). Estes valores são justificados pelo alto custo de aquisição das tecnologias e do uso contínuo do tratamento até a progressão da doença. A principal variável de incerteza apontada pela análise de sensibilidade para os cenários de incorporação da abiraterona foi a aplicação do fator de correção para custos, que esteve associado a economia para o sistema (IO negativo). Para os demais cenários (darolutamida, enzalutamida e apalutamida), o principal parâmetro que afetou as estimativas de IO foi a taxa de ocorrência de CPSCm na população de homens adultos. Este parâmetro tem especial influência nos cenários onde o custo de aquisição das tecnologias é expressivamente superior ao comparador, o que levará à maior incerteza relacionada ao número absoluto de pacientes elegíveis.

Por fim, as agências internacionais que recomendam estas tecnologias, o faz sob acordos de redução substancial do preço, uma vez que os benefícios clínicos destes tratamentos para CPSCm são reconhecidos, mas as razões de custo-efetividade estão acima do que se considera aceitável para os respectivos limiares de disposição a pagar.

17 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do comitê de medicamentos, presentes na 128ª Reunião da Conitec realizada no dia 11 de abril de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da abiraterona e da abiraterona associada ao docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de próstata sensível à castração metastático (CPSCm), tendo em vista os benefícios clínicos e a relação de custo-efetividade favoráveis apresentados. Os membros também deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação dos medicamentos enzalutamida, darolutamida e apalutamida para tratamento de pacientes com CPSCm devido às razões de custo-efetividade desfavoráveis e impacto orçamentários elevados.

18 CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 23 foi realizada entre os dias 24/05/2024 e 12/06/2024. Foram recebidas 173 contribuições. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições é estruturado em blocos de espaço de contribuições quanto: (1) Recomendação preliminar da Conitec; (2) Experiência com a tecnologia; (3) Experiência com outra tecnologia; (4) Evidências clínicas; (5) Evidências Econômicas. As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

Das 173 contribuições, 171 (98,8%) expressaram a opinião de que as tecnologias em questão devem ser incorporadas no SUS, 1 (0,6%) expressou não ter opinião formada e 1 (0,6%) expressou que as tecnologias não devem ser incorporadas. Foram identificadas 123 (71,1%) contribuições vazias para as evidências clínicas e 138 (79,8%) para estudos econômicos. As contribuições consideradas vazias são aquelas que não apresentam argumentos que fundamentem a opinião do avaliador ou ainda que trazem respostas do tipo “Sim”, “Não”.

1 METODOLOGIA

A análise qualitativa das contribuições foi realizada por meio da análise de conteúdo temática. Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura dos dados, enquanto, na segunda fase, ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e sua codificação, utilizando planilha Excel®. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes da pesquisa.

2 RESULTADOS DA CONSULTA PÚBLICA

2.1 Descrição de participantes

A maior parte das contribuições nesta consulta pública são de homens cisgênero (62%; n=108), pessoas identificadas como brancas (78%; n=135) e da região Sudeste (57%; n=98). No que se refere aos segmentos de participantes, os profissionais de saúde (64%; n=112) constituíram a maioria, enquanto houve apenas uma contribuição de paciente. Quanto à experiência com a abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida para o tratamento de indivíduos com CPSCm, 135 pessoas (78%) responderam já terem tido experiência com esses medicamentos e 104 pessoas (60%) afirmaram ter experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Caracterização dos participantes da consulta pública nº 23/2024 - abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida para o tratamento de indivíduos com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm) (n=173).

Variáveis	n	%
Sexo		
Homem cisgênero	108	62
Mulher cisgênero	64	37
Outros	1	1
Cor ou Etnia		
Amarelo	8	5
Branco	135	77
Pardo	27	16
Preto	3	2
Região		
Centro-Oeste	19	11
Nordeste	23	13
Norte	4	2
Sudeste	98	57
Sul	29	17
Contribuição por segmento		
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	16	9
Paciente	1	1
Profissional de saúde	112	64
Interessado no tema	36	21
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	3	2
Organização da sociedade civil	4	2
Empresa	1	1
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	171	98
Não acho que deve ser incorporado no SUS	1	1
Não tenho opinião formada	1	1
Experiência com a tecnologia		
Não	38	22
Sim, como profissional de saúde	113	65
Sim, como paciente	1	1
Sim, como cuidador ou responsável	21	12
Experiência com outra(s) tecnologia(s)		
Não	69	40
Sim, como cuidador ou responsável	11	6
Sim, como profissional da saúde	93	54

Fonte: Consulta Pública nº 23/2024, Conitec.

2.2 Opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec

Os argumentos apresentados pelos participantes para justificar a incorporação das tecnologias em avaliação para o tratamento do CPSCm no SUS foram organizados nas seguintes categorias temáticas: efetividade dos medicamentos e sobrevida; abiraterona e mais opções terapêuticas; apalutamida; darolutamida; e equidade no acesso e direito à saúde. Houve convergência nas contribuições dos diversos segmentos sociais na consulta. Apenas um participante se manifestou pela não incorporação dos medicamentos em avaliação e um outro se posicionou não tendo opinião formada.

2.2.1 Efetividade dos medicamentos e sobrevida

Grande parte dos participantes mencionou a efetividade de todos os medicamentos avaliados. Representantes de uma organização da sociedade civil argumentaram que os medicamentos avaliados são efetivos para o controle da doença, possibilitando tratamentos menos invasivos e mais toleráveis. Os interessados no tema apontaram que as tecnologias em questão são melhores do que o tratamento disponível no SUS.

Os medicamentos desta Consulta Pública nº 23 são terapias direcionadas que atuam em mecanismos específicos da progressão do câncer de próstata. Eles são mais eficazes do que as opções de tratamento disponíveis atualmente no SUS (Sistema Único de Saúde) para CPSCm, oferecendo aos pacientes uma chance melhor de controlar a doença. Reforçamos que ter acesso a uma gama de medicamentos eficazes oferece também aos oncologistas mais opções para personalizar o tratamento de acordo com as necessidades individuais de cada paciente, o que é crucial uma vez que a resposta ao tratamento pode variar de paciente para paciente. Com as terapias mais eficazes, há potencial para reduzir a necessidade de tratamentos mais agressivos, como quimioterapia, que podem ter efeitos colaterais significativos. Isso pode levar a uma abordagem de tratamento menos invasiva e mais tolerável para os pacientes (...)
(Organização da Sociedade Civil)

Os profissionais de saúde utilizaram como argumento os achados dos estudos científicos e mencionaram, principalmente, os ganhos de sobrevida das tecnologias avaliadas:

A incorporação de abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida para tratamento do câncer de

próstata metastático sensível à castração faz-se necessária e urgente, pois, comprovadamente, através de ensaios clínicos com nível 1 de evidência demonstraram ganho de sobrevida para os pacientes acompanhados por esta enfermidade, além de trazerem ganho de qualidade de vida para os mesmos (Profissional de saúde).

Os participantes também enfatizaram a qualidade de vida e a segurança dos medicamentos avaliados. Fatores que foram ainda associados à redução das internações e da mortalidade decorrentes da doença.

Paciente do sus necessita do acesso à medicação que aumenta qualidade de vida sem necessidade de quimioterapia, oferecer terapia via oral, menos tóxica favorece, inclusive, a redução de judicializações, internações e mortalidade. (Profissional de saúde)

2.2.2 Mais opções terapêuticas

Os profissionais de saúde e interessados no tema argumentaram a favor da incorporação das tecnologias em avaliação, ressaltando a necessidade de mais opções terapêuticas para o tratamento do câncer de próstata metastático no SUS. Todos os medicamentos foram apontados como importantes, indispensáveis e necessários para o tratamento e benéficos para os pacientes.

Apoio a inclusão do tratamento no SUS, uma vez que atualmente têm-se poucas opções de tratamentos eficazes em cenários de pacientes com câncer de próstata metastático. Hoje em dia, dispomos de tratamentos melhores, que apresentam taxas de respostas significativas, com melhora da sobrevida global, reduzindo efeitos colaterais associados ao uso. (Profissional de saúde)

As empresas destacaram a relevância da recomendação favorável de incorporação da abiraterona para o avanço do tratamento dos pacientes com câncer de próstata metastático no SUS. No entanto, manifestaram a preocupação do uso do medicamento em casos de histórico de doença cardiovascular e a sua restrição em determinados perfis de pacientes.

A recomendação preliminar é favorável à incorporação de abiraterona e abiraterona associada ao docetaxel e desfavorável

à incorporação dos medicamentos enzalutamida, darolutamida e apalutamida. É importante ressaltar que, conforme apresentado no relatório preliminar e de acordo com informações da bula do medicamento, a abiraterona deve ser utilizada com cautela em pacientes com histórico de doença cardiovascular. Adicionalmente, a indicação aprovada da abiraterona no Câncer de Próstata Sensível a Castração metastático (CPSCm) se restringe a pacientes recém-diagnosticados com doença metastática de alto risco. Pacientes com comorbidade cardiovascular podem não ser elegíveis ao único tratamento recomendado (abiraterona) e estes pacientes não teriam alternativa terapêutica disponível. Neste sentido, é importante que outra opção terapêutica seja considerada na recomendação destes casos específicos de pacientes com CPSCm com comorbidade cardiovascular e pacientes com doença de baixo volume. Enzalutamida apresenta benefícios clínicos e segurança consistentes neste cenário de doença, incluindo os pacientes com doença de baixo volume. (Empresa fabricante da tecnologia avaliada)

2.2.3. Apalutamida

Alguns profissionais de saúde apontaram a importância da incorporação da apalutamida no tratamento da doença, ao considerar os benefícios clínicos, a melhora significativa para a qualidade de vida dos pacientes e a menor ocorrência de eventos adversos.

Pacientes do SUS sem opção de tratamento efetivo em cenários de progressão da doença e doença metastática hormônio-sensível e resistente à castração, a apalutamida parece ter o perfil mais promissor de resposta com menor ocorrência de efeitos adversos. Principalmente, em relação à sobrevida global e sobrevida livre de progressão da doença. (Profissional de saúde)

Entre esses profissionais, a apalutamida ainda se destaca, em comparação aos demais medicamentos, por ser recomendada por agências internacionais de ATS e apresentar melhores resultados em relação aos parâmetros de sobrevida e segurança.

Recomendo apalutamida por suas recomendações positivas em guidelines e agências de ATS internacionais. Não temos novas tecnologias no SUS para esse perfil de paciente com CA de próstata. Conitec reconheceu apalutamida como

alternativa com o melhor benefício em termos de SG e segurança.
(Profissional de saúde)

De acordo com os participantes, a via oral de administração contribui para a comodidade de uso e facilita a adesão ao tratamento:

A apalutamida oferece aos pacientes uma terapia oral fácil de usar, domiciliar, uma vez ao dia, proporcionando conveniência e adesão ao tratamento. Além disso, o uso precoce de terapias hormonais, como a apalutamida, pode ter um impacto positivo na eficácia das opções de tratamento futuras.
(Interessado no tema)

2.2.4. Darolutamida

Diferentes segmentos sociais argumentaram sobre a efetividade e a segurança da darolutamida. Familiares, amigos e cuidadores mencionaram evidências de estudos científicos e indicação de uso da tecnologia em associação com a quimioterapia.

A darolutamida é um produto de alta eficácia e extremamente bem tolerado, sendo, portanto, uma opção de grande relevância para o paciente com câncer de próstata metastático. Além disso, entre as terapias avaliadas nesta consulta, a darolutamida é o único produto com sólida evidência clínica e aprovação da Anvisa para utilização concomitante com quimioterapia. (Familiar, amigo ou cuidador)

2.2.5. Equidade no acesso e direito à saúde

Familiares, amigos ou cuidadores foram os que mais destacaram os aspectos relacionados ao direito à saúde. Segundo eles, a incorporação das tecnologias avaliadas, amplia a possibilidade de acesso ao tratamento e a equidade.

Acredito no princípio da equidade e que somente os pacientes mais esclarecidos entram com ação judicial e isso é injusto demais com o paciente sem acesso à medicação. É importante que o paciente tenha tratamento em todo estágio da doença, assim como o paciente das operadoras de saúde.
(Familiar, amigo ou cuidador)

2.3 Experiência com as tecnologias em avaliação

Houve 133 contribuições acerca da experiência com as tecnologias em avaliação. Mereceu destaque o êxito da resposta terapêutica:

Melhores sobrevida global e livre de progressão metastática da doença e sem piora da qualidade de vida dos pacientes. (Profissional de saúde)

Queda do psa, aumenta o tempo de sobrevida livre de doença, melhora a qualidade de vida, fácil manejo dos efeitos colaterais. O tratamento pode se estender por muito tempo com resposta mantida e baixa toxicidade. (Profissional de saúde)

A adesão ao tratamento, ligada à praticidade e facilidade de uso, também foi amplamente mencionada, sugerindo que esquemas terapêuticos mais simples e convenientes são preferidos pelos pacientes: “Melhor aceitação do paciente devido a menores efeitos colaterais e efetividade no prolongamento da vida em sua qualidade. (Profissional de saúde)”.

Além disso, a qualidade de vida emergiu como um fator crucial, com muitos relatos apontando melhorias substanciais na vida diária dos pacientes, especialmente no que se refere aos eventos adversos facilmente manejáveis, à baixa ou nenhuma necessidade de internação hospitalar e à redução de sintomas como a dor.

Ausência de internação hospitalar, melhora na qualidade de vida, queda de psa, controle da doença com exame de imagem, tempo até metástase. (Cuidador ou responsável)

Pessoas que acompanhei, a maioria, ficam mais felizes e confiantes que a doença não irá matá-los. O aumento de sobrevida é bem documentado nestas medicações. E tem um impacto positivo no psicológico destes pacientes. Vejo eles mais felizes com vontade de começar projetos e não com medo. (Cuidador ou responsável)

Facilidade de posologia, pouquíssimos efeitos adversos com fácil manejo, redução de dor, boa tolerância pelos pacientes e aumento expressivo da qualidade de vida e sobrevida global. (Profissional de saúde)

Ademais, o acesso, os custos e os eventos adversos – percebidos, de modo geral, como de fácil manejo e de menor intensidade – foram considerados como obstáculos presentes na experiência terapêutica.

Dificuldade de acesso. Nos casos de serviços públicos, frustração em não poder oferecer tratamentos que apresentam ganho de sobrevivência global. (Profissional de saúde)

Custos, quando indicado a prescrição ao paciente SUS, se tem a necessidade de solicitação via judicial, burocracia envolvida e atraso ao início do tratamento para o paciente. (Profissional de saúde)

Rash cutâneo e fadiga são os principais efeitos colaterais, facilmente manejáveis na prática e cujos benefícios se sobrepõem fortemente aos efeitos colaterais, de forma que a taxa de descontinuação é muito baixa. (Profissional de saúde)

2.4 Experiência com outras tecnologias

Do total de respondentes, 60,1% (n=104) disseram ter experiência com outras tecnologias: 93 como profissionais de saúde e 11 como cuidadores ou responsáveis. Identificaram-se sete categorias de tecnologias alternativas ou complementares à abiraterona (inibidor da produção de androgênios) e a apalutamida, darolutamida e enzalutamida (inibidores do receptor androgênico).



Figura 12 - Tecnologias citadas na Consulta Pública nº 23/2024. Fonte: Consulta Pública nº 23/2024, Conitec.

Essas tecnologias são geralmente reconhecidas como parte do tratamento global do paciente com câncer de próstata, a depender do quadro clínico e da progressão da

doença. São, no entanto, tidas como insuficientes no cenário em questão, inferiores às tecnologias avaliadas, inclusive quanto ao modo de administração, e/ou associadas a múltiplos eventos adversos.

No caso das opções de hormonioterapia disponíveis no SUS, há reconhecimento dos resultados clínicos na prevenção de recidiva, mas com limitações temporais e potencial iatrogênico.

Melhor sobrevida global, controle de doença e controle do PSA. (Profissional de saúde)

O bloqueio hormonal isolado traz consigo piora à qualidade de vida do paciente, com prejuízo em função cognitiva e na saúde sexual, além de ter evidências de aumento do risco cardiovascular e risco de doença mineral óssea com fraturas patológicas. (Profissional de saúde)

[Efeitos negativos:] *Astenia, anemia, fogachos, perda de libido, disfunção erétil, osteoporose.* (Profissional de saúde)

Segundo os respondentes, os análogos do LHRH oferecem praticidade e flexibilidade de uso em vários quadros da patologia, mas causam “[s]intomas relacionados a privação androgênica” (Profissional de saúde).

A goserelina, segundo contribuições, é fundamental para controlar a doença e limitar a proliferação de metástases. No entanto, além de ser associada a eventos adversos (fadiga, *rash* cutâneo etc.), tem curto tempo de resposta. Do mesmo modo, a leuprorrelina é considerada de eficácia limitada no tempo, com “efeitos colaterais intensos” (Profissional de saúde), além de ser, às vezes, de difícil acesso.

Considerando os tratamentos antiandrogênicos atualmente disponíveis, o seu uso isoladamente “não é mais recomendação” (Cuidador ou responsável), embora possa “diminuir tempo para resistência à castração [em] paciente clinicamente subtratado” (Profissional de saúde). No caso específico da bicalutamida, ela é tida como útil para a melhora e para a estabilização dos valores de PSA, porém “sem ganho de sobrevida” (Profissional de saúde).

As hormonioterapias à base de estrogênio apresentam facilidades em termos de custo e acesso, mas “[c]urto tempo de controle da doença” e causam “[f]adiga e convulsão” (Profissionais de saúde).

Passando agora às opções de quimioterapia, contribuições apontam que, em determinados casos, são muito eficazes “na presença de metástases viscerais” (Profissional de saúde), no controle dos sintomas e no ganho de sobrevida global. No entanto, estes procedimentos debilitam muito os pacientes, devido à sua elevada

toxicidade, causando reações graves (hematológicas, na medula óssea, neuropatia, leucopenia, entre outras) das quais podem decorrer internações:

Nem todos os pacientes com câncer de próstata avançado têm performance para esse tratamento. Os efeitos colaterais são muito agressivos [e o] paciente não consegue manter o tratamento por mais de 06 meses. (Profissional de saúde)

O tratamento à base de docetaxel é a quimioterapia mais comentada. Sua efetividade, quando usado de modo adequado, é reconhecida para o controle parcial da doença, ressaltando-se a resposta rápida nos casos de alto volume e os ganhos de sobrevida.

Docetaxel: terapias que podem usar em cenários posteriores da doença (de forma sequencial após apalutamida) prolongando a vida do paciente; se usar antecipadamente, podem reduzir uma opção/linha de tratamento. (Profissional de saúde)

Mesmo quando não há inelegibilidade e há tolerabilidade, as complicações são frequentemente consideráveis, que podem comprometer o tratamento e levar à necessidade de internação hospitalar, notadamente “[a]lterações gastrointestinais, alterações de função renal e medular.” (Profissional de saúde).

Já os relatos sobre **cirurgia** nos testículos ou na próstata ressaltam a importância do procedimento para o “[g]anho de sobrevida global, desfecho mais importante” (Profissional de saúde). Por outro lado, a intervenção é considerada “mutiladora” e causadora de “[c]istite, incontinência urinária, impotência sexual” (Profissional de saúde).

2.5. Contribuições para o tópico evidências científicas

As contribuições recebidas quanto às evidências científicas destacaram os benefícios clínicos e o perfil de segurança das tecnologias conforme evidências descritas anteriormente. De maneira geral, as contribuições reforçavam os potenciais benefícios das quatro tecnologias na qualidade de vida, controle da doença e redução da progressão, e estão exemplificados pelo comentário a seguir:

“Estudos clínicos e diretrizes comprovam a eficácia e necessidade de incorporação das quatro drogas em questão.”

“Ganhos robustos em sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta em relação a hormonioterapia isolada que é a única opção disponível pela diretriz atual do ministério da saúde.”

Foram citadas referências de revisões sistemáticas com meta-análises indiretas (80,81). Estas evidências não foram incluídas pois apresentam comparador inadequado na perspectiva da PICOS priorizada, ou seja, comparavam as tecnologias à TPA sozinha, e não ao docetaxel + TPA, e foram consideradas desatualizadas por não incluírem algum estudo primário elegível.

Pacientes com baixo volume de doença ou status performance baixo contraindicados à quimioterapia com docetaxel

Ainda relacionado ao tópico de evidências científicas, as contribuições recebidas argumentaram que diretrizes clínicas internacionais como a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) contraindicam o uso de docetaxel em pacientes com câncer de próstata metastático com baixo volume de doença, uma vez que docetaxel + TPA não demonstrou aumento da sobrevida comparado à TPA em monoterapia em pacientes com baixo volume da doença.

Neste sentido, foi identificada uma meta-análise recente que incluiu todos os estudos elegíveis para esta demanda, e reportou análise de subgrupo para SG de pacientes com baixo volume de doença, comparando as tecnologias à TPA sozinha. Os resultados da meta-análise para este subgrupo estão demonstrados na figura a seguir e demonstram benefício da apalutamida, enzalutamida e abiraterona versus TPA sozinha para a SG.

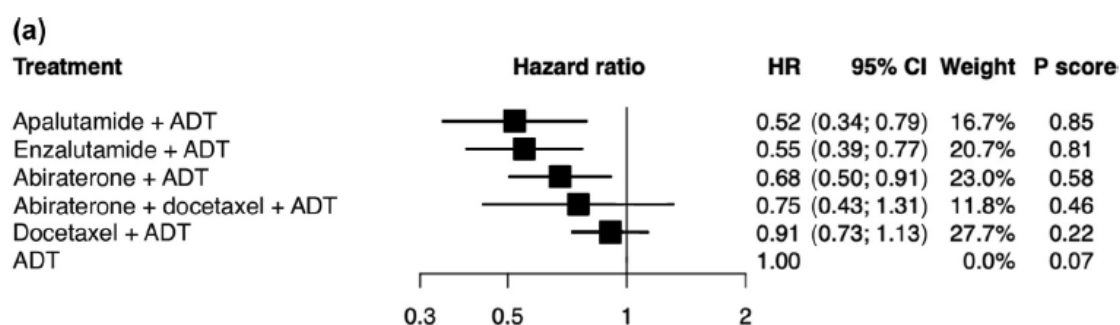


Figura 13. Gráfico de floresta mostrando análise de subgrupo para SG de pacientes com baixo volume de doença, comparando as tecnologias à TPA sozinha. **Fonte:** Extraído de Mandel et al., (2023).

Entretanto, não foi possível realizar análises de custo-efetividade e impacto orçamentário para o subgrupo de pacientes com baixo volume de doença, uma vez que não foram reportadas as taxas de SLP estratificadas por volume da doença. Dessa forma, considerando especialmente que as tecnologias são utilizadas até a progressão da doença, não é possível estimar os benefícios dos medicamentos para este subgrupo comparado à TPA sozinha.

Abiraterona

Algumas contribuições argumentaram que a recomendação preliminar de incorporação apenas da abiraterona, com ou sem docetaxel, deixaria pacientes com contraindicação de uso deste medicamento desassistidos. Este argumento se baseou nas advertências e precauções descritas na bula do medicamento, a qual informa que deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática grave, histórico de doença cardiovascular ou cujas condições médicas preexistentes possam ser comprometidas por aumento da pressão arterial, hipopotassemia ou retenção hídrica (e.g. insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio recente ou arritmia ventricular)(82):

“Gostaríamos de ressaltar, que a incorporação somente da abiraterona deixará situações não atendidas. Há situações em que há preferência por outros agentes, como em pacientes diabéticos, pacientes com déficits cognitivos, múltiplas comorbidades.”

Neste sentido, foram reportados resultados de um estudo de farmacovigilância que demonstrou que o uso da abiraterona foi associado a 59% mais chances de eventos adversos cardíacos (OR 1,59, IC95% 1,48-1,71), a taxas mais altas de insuficiência cardíaca (OR 3,02, IC95% 2,60-3,51), e infarto do miocárdio (OR 1,35, IC 95% 1,16-1,58)(83,84). Em outro estudo, a abiraterona foi associada a um risco aumentado de taquiarritmia atrial até 3,7 vezes maior (OR: 3,7; IC95%: 3,0-4,5; $p < 0,0001$) e um risco de insuficiência cardíaca até 1,5 vezes maior (OR: 1,5; IC95%: 1,3-1,7; $p < 0,0001$)(85).

A abiraterona deve ser utilizada concomitante a um corticosteroide e, segundo a bula do medicamento, o corticosteroide pode reduzir a incidência e a gravidade destas reações adversas pela supressão do estímulo do hormônio adrenocorticotrópico (82). Por outro lado, uma contribuição informou que parte da população brasileira possui comorbidades podem sofrer agravo de sua condição pelo uso concomitante de corticosteroide, como diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica.

“Todos os medicamentos citados têm eficácia comprovada, contudo a abiraterona exige uso de corticoide o que faz com que muitos pacientes não tolerem um tratamento de cerca de 2-3 anos, por conta de alto risco cardiovascular, diabetes, hepatotoxicidade. Além disso, abiraterona não tem indicação

em bula de combinação com TPA e Docetaxel como foi recomendado.”

Cabe destacar, todavia, que a abiraterona foi avaliada neste RR comparada à alternativa atualmente disponível, docetaxel + TPA. Assim, a inelegibilidade do paciente ao tratamento com abiraterona não altera as evidências apresentadas quanto aos benefícios clínicos e resultados das análises econômicas das demais tecnologias avaliadas para CPSCm.

Também comentou-se que a abiraterona não possui indicação em bula para combinação com docetaxel. Apesar disso, a abiraterona associada ao docetaxel foi priorizada para avaliação para pacientes com CPSCm uma vez que está prevista nas principais diretrizes clínicas nacionais e internacionais (86).

Apalutamida

Os benefícios clínicos da apalutamida, descritos anteriormente neste relatório, foram reforçados, como exemplificado pelo comentário a seguir:

“Estudos clínicos robustos, como o estudo TITAN, têm demonstrado a eficácia da apalutamida em pacientes com mCSPC. Os resultados mostram que a adição de apalutamida à terapia de privação androgênica (ADT) proporciona uma melhora significativa na sobrevida global (OS) e na sobrevida livre de progressão (PFS). Os dados indicam uma redução de 35% no risco de morte e uma redução de 52% no risco de progressão da doença ou morte, em comparação com a ADT isolada. A manutenção da qualidade de vida é um fator crítico no tratamento de câncer, especialmente em estágios avançados. A apalutamida tem sido bem tolerada, com um perfil de segurança manejável, permitindo que os pacientes continuem suas atividades diárias com menos interrupções e sintomas debilitantes.”

As contribuições também reforçaram a importância de considerar a apalutamida para a população de pacientes com baixo volume de doença (não recomendados ao uso de docetaxel + TPA) ou alto risco cardiovascular (uso de abiraterona com cautela).

Além disso, foram citados cinco estudos observacionais retrospectivos, publicados como resumos de congresso, e realizados a partir de registros médicos, com pacientes adultos diagnosticados com CPSCm, que compararam a apalutamida com a enzalutamida, darolutamida e abiraterona (estudos OÁSIS, PROMPT-1, PROMPT-2, ROMA e ROME). Estes estudos reportaram resultados favoráveis à apalutamida, entretanto, não foram incluídos, pois não contemplavam os critérios de elegibilidade definidos para a revisão sistemática.

Darolutamida

Os benefícios clínicos da darolutamida, descritos anteriormente neste relatório, foram reforçados. Uma contribuição também reforçou o perfil de segurança do medicamento e informou que a diretriz da *European Society of Cardiology* de 2022 aponta a darolutamida como o ARAT de menor toxicidade, com menor incidência de hipertensão, diabetes, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio. A contribuição informou também que a molécula da darolutamida é a menor da classe, com menor penetração da barreira hematoencefálica, menor interação com substratos e baixo potencial de interação medicamentosa. Estes aspectos foram considerados pelos participantes como importantes considerando a faixa etária de pacientes diagnosticados com câncer de próstata, como exemplificado pelo comentário a seguir:

“Importante também destacar que dentre as outras tecnologias a darolutamida se destaca por dados de estudos de fase 3 e de vida real com uma toxicidade menor e menor potencial de interações medicamentosas, fato muito importante em uma população com câncer de próstata que tem média de idade superior aos 60 anos e frequentemente sofrem com polifarmácia.”

Uma contribuição reportou resultados de um estudo que sugeriu a preferência pela darolutamida entre os ARATs para pacientes com CPSCm acima de 75 anos e para pacientes com câncer de próstata avançado com histórico de doença arterial coronariana, e em uso de anticoagulantes orais e estatinas. A referência para este estudo não foi identificada.

As contribuições também reforçaram a importância de considerar a darolutamida para a população de pacientes com baixo volume de doença (para os quais o uso de docetaxel + TPA pode não ser ideal) ou alto risco cardiovascular (uso de abiraterona com cautela), destacando principalmente o perfil de segurança e a baixa quantidade de internações medicamentosas.

Uma contribuição sugeriu a reavaliação do risco de viés do estudo ARASENS, que foi penalizado neste relatório com algumas preocupações relacionadas ao domínio de randomização. Como informado no protocolo do estudo, o processo de randomização e alocação dos pacientes foi realizado através de *Interactive Voice/Web Response System* (IXRS). Neste sentido, o grupo elaborador reconsiderou a avaliação e concorda que o risco de viés para o estudo ARASENS é baixo, refletindo na alteração da certeza da evidência pelo GRADE de moderada para alta.

Uma contribuição informou que, apesar de a avaliação da darolutamida pela agência PBAC não ter sido identificada em busca realizada em 2023, o medicamento está recomendado na agência australiana para CPSCm.

Com relação ao monitoramento horizonte tecnológico, uma contribuição informou que existem estudos em andamento sobre a darolutamida + TPA *versus* TPA isolada (ARANOTE) previstos para serem divulgados ainda em 2024.

Enzalutamida

As contribuições recebidas sobre a enzalutamida reforçavam os benefícios clínicos descritos anteriormente, avaliados nos estudos ARCHES e ENZAMET:

“A Enzalutamida é uma medicação com melhor segurança cardiovascular, atualmente aprovada em vários cenários independente da quantidade de doença, sendo inclusive mais benéfica em comparação a outras medicações pela ausência de corticoide associado, reduzindo possíveis efeitos colaterais relacionado ao uso crônico de corticoterapia.”

Uma contribuição destacou resultados de estudos de farmacovigilância da enzalutamida, que não demonstraram associação significativa da do medicamento com maior probabilidade de eventos adversos cardíacos.

Uma contribuição reforçou que a comparação indireta entre as tecnologias avaliadas demonstra que não há diferença entre as alternativas quanto ao desfecho de SG. Reforçou ainda que, do ponto de vista estatístico, não é possível afirmar superioridade entre os novos agentes hormonais pois os intervalos de confiança se sobrepõem. Cabe destacar, entretanto, que o objetivo das análises apresentadas neste relatório foi apresentar a comparação de cada uma das intervenções *versus* docetaxel + TPA apesar de a avaliação da classe terapêutica permitir a identificação do medicamento com maior benefício incremental e melhor custo-benefício para o SUS.

As contribuições também reforçaram a importância de considerar a enzalutamida para a população de pacientes com baixo volume de doença (não recomendados ao uso de docetaxel + TPA) ou alto risco cardiovascular (uso de abiraterona com cautela).

2.6. Contribuições para o tópico estudos econômicos

As contribuições relacionadas aos estudos econômicos opinavam que o “custo-benefício” das tecnologias foi favorável e há potencial para economizar recursos públicos com internações e outros tratamentos. As contribuições neste tópico também reforçavam as evidências clínicas, e opinavam que, apesar do custo elevado, os benefícios clínicos provavelmente justificariam o alto investimento.

Outros comentários estavam relacionados à queda de patente nos próximos anos (no caso da enzalutamida), e existência de genéricos (no caso da abiraterona).

Análise de custo-efetividade

Com relação à análise de custo-efetividade elaborada, foi recebida uma contribuição sugerindo que fosse adotado o horizonte temporal de 100 anos com a justificativa de acompanhar as premissas adotadas por agências como NICE e CADTH. Entretanto, nesta análise, considerou-se que os pacientes iniciam o modelo com idade média de 65 anos. Assim, compreendendo que a expectativa de vida da população brasileira atualmente é de 76,2, entende-se que o horizonte temporal de 20 anos adotado seja mais adequado. Além disso, as curvas projetadas demonstram que antes de se atingir o horizonte de 20 anos, todos os pacientes atingem os eventos (morte/progressão).

Estimativa da população elegível ao impacto orçamentário

Uma contribuição argumentou que o uso dos dados de prevalência de CPSCm do estudo observacional internacional (adotado na análise) poderia superestimar a AIO. A contribuição apresentou novas estimativas com base nos dados do SIA com CID-10 de câncer de próstata e combinou com dados epidemiológicos.

Entretanto, o grupo elaborador do relatório considera que o uso da demanda aferida pode não ser a estratégia mais adequada neste caso, uma vez que existem pacientes que não possuem opção terapêutica disponível e que seriam elegíveis em caso de incorporação das tecnologias. Além disso não há código de quimioterapia para CPSCm, e o número de procedimentos pode não refletir de forma acurada o número de pacientes únicos diagnosticados com CPSCm.

2.7. Propostas comerciais dos fabricantes das tecnologias avaliadas

Apalutamida

A empresa fabricante fez uma proposta de preço relacionado ao uso do PMVG ICMS 0% (R\$ 9.464,36), uma vez que segundo o Convênio ICMS 162/94 é isento de ICMS. Consideramos o envio do documento com a proposta de preço usando PMVG 0%, no entanto, reforça-se que o custo utilizado para as análises econômicas corresponde ao menor preço praticado em compras públicas (R\$ 7.080,00), menor que o valor apontado como PMVG ICMS 0%.

Darolutamida

A empresa fabricante da darolutamida contribuiu reportando a necessidade de correção da posologia utilizada para cálculo do custo anual de tratamento de dois

comprimidos por dia para quatro comprimidos por dia, totalizando a dose diária de 1200mg. Além disso, a empresa fez uma proposta comercial com redução do custo do custo de aquisição do medicamento. O novo custo de tratamento estimado a partir da correção da posologia e da oferta de preço estão apresentados na tabela a seguir, assim como o ICER ajustado para este novo custo de tratamento.

Quadro 18 - Resultado das análises econômicas considerando contribuições da CP e desconto proposto pelo fabricante da darolutamida.

Análise	Custo unitário	Custo anual de tratamento	ICER Darolutamida vs. Docetaxel	Impacto Orçamentário acumulado em cinco anos
Sem desconto (menor preço BPS)	R\$ 75,47 por comprimido	R\$ 110.186	R\$ 634.571 / AVAQ	R\$ 5.553.860.047
Com desconto proposto pelo fabricante	R\$ 60,80 por comprimido	R\$ 88.768	R\$ 512.377 / AVAQ	R\$ 4.436.905.915

A empresa fabricante da darolutamida também contribuiu se disponibilizando a desenvolver um modelo de compartilhamento de riscos em conjunto com o Ministério da Saúde considerando a possibilidade de compra centralizada de darolutamida. O trecho a seguir descreve a proposta enviada:

“[...] Sendo possível estimar um limite de pacientes tratados ao ano para que o impacto orçamentário calculado seja previsível e limitado, os tratamentos acima deste limite seriam doados pela Bayer ao Ministério da Saúde até um segundo limite calculado de acordo com a epidemiologia da doença. Por meio desta contribuição a Bayer manifesta sua disponibilidade em buscar uma solução para viabilizar a incorporação de darolutamida no mercado público brasileiro, pois acredita que a incorporação de mais uma opção representaria importante conquista no tratamento dos pacientes com câncer de próstata no SUS.”

2.8. Outras contribuições

Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES MG)

A SES MG se posicionou favorável à incorporação de todos os medicamentos avaliados (abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida), e argumentou quanto aos benefícios clínicos dos tratamentos.

Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

A SBOC foi favorável à incorporação de todos os medicamentos avaliados (abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida) e destacou as necessidades não atendidas dos pacientes com CPSCm.

Sociedade Brasileira de Urologia

A Sociedade contribuiu destacando que a incorporação apenas da abiraterona deixará grupos de pacientes não atendidos. Sugeriu também a incorporação da classe (quatro tecnologias em avaliação) em APAC única para que os médicos possam escolher o tratamento mais adequado conforme cenário clínico do paciente

Instituto Lado a Lado pela Vida

O Instituto se posicionou favorável à incorporação das quatro tecnologias paralelo à esforços para equacionar os custos, fortalecendo ações de prevenção de doenças evitáveis e promoção da saúde. Contribuiu ainda informando que o acesso a uma gama de medicamentos eficazes oferece aos oncologistas mais opções para personalizar o tratamento de acordo com as necessidades individuais de cada paciente. Foi destacado potencial para reduzir a necessidade de tratamentos mais agressivos, como quimioterapia, e evitar outros gastos com a doença.

Instituto Oncoguia

O Instituto Oncoguia contribuiu com considerações levantadas em debate virtual realizado em 6 de junho de 2024 com médicos e pacientes. Foi reportado um relato de paciente em uso de apalutamida destacando sua experiência positiva em qualidade de vida e controle de doença. De acordo com a contribuição, as quatro tecnologias são recomendadas pela Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), e constam nas Diretrizes de 2024 da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC).

O Instituto considerou que a incorporação da abiraterona, exclusivamente, não atende por completo as necessidades dos pacientes, e entendeu como vantajosa a incorporação de toda a classe, delimitando critérios e cenário adequados para o uso para cada uma das medicações. Ainda, sugeriu a adoção do modelo APAC única para o financiamento permitindo que, em casos clínicos especiais, o médico opte por outra

opção terapêutica, garantindo o melhor tratamento para aquele paciente, orientado pelo PCDT em atualização.

[Sociedade Brasileira de Urologia](#), [INCA](#), [Instituto Oncoguia](#), [Instituto Vencer o Câncer](#), [Instituto CABEM Mais Vidas](#) e outras instituições

Foi recebida uma contribuição em conjunto de 34 instituições de especialistas de centros de grande volume de tratamento uro-oncológico do SUS. A contribuição continha recomendações para a atualização do PCDT de ordem prática para possibilitar o melhor tratamento dos pacientes com câncer de próstata e melhora no fluxo e logística de atendimento das instituições. Tais recomendações serão compartilhadas com os envolvidos na revisão do texto do PCDT. Além disso, essas e outras contribuições serão bem-vindas quando o PCDT estiver em consulta pública.

19 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

O Comitê de Medicamentos, em sua 131ª Reunião Ordinária, no dia 03 de junho de 2024, deliberou, por unanimidade, recomendar a incorporação da abiraterona em monoterapia ou associada ao docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSPm), e a não incorporação dos medicamentos enzalutamida, darolutamida e apalutamida para o tratamento de pacientes com CPSCm, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. A recomendação desfavorável à incorporação da enzalutamida, darolutamida e apalutamida foi justificada pelas razões de custo-efetividade incrementais acima do limiar alternativo utilizado no SUS e os altos impactos orçamentários estimados para a incorporação dessas tecnologias. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 908/2024.

20. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 32, DE 22 DE AGOSTO DE 2024

Torna pública a decisão de, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, incorporar a abiraterona em monoterapia ou associada ao docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm), conforme protocolo do Ministério da Saúde, e não incorporar os medicamentos enzalutamida, darolutamida e apalutamida para tratamento de pacientes com CPSCm.

Ref.: 25000.043902/2024-47.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a abiraterona em monoterapia ou associada ao docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm), conforme protocolo do Ministério da Saúde. Parágrafo único. Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 2º Não incorporar, no âmbito do SUS, medicamentos enzalutamida, darolutamida e apalutamida para tratamento de pacientes com CPSCm. Parágrafo único. A matéria de que trata o caput desse artigo poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essas tecnologias estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

21. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray TBJ. The Pathogenesis of Prostate Cancer. Em: Prostate Cancer. Exon Publications; 2021. p. 29–42.
2. Barsouk A, Padala SA, Vakiti A, Mohammed A, Saginala K, Thandra KC, et al. Epidemiology, Staging and Management of Prostate Cancer. Med Sci (Basel). julho de 2020;8(3).
3. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Câncer de próstata relacionado ao trabalho. 2021.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424.
5. Barsouk A, Padala SA, Vakiti A, Mohammed A, Saginala K, Thandra KC, et al. Epidemiology, Staging and Management of Prostate Cancer. Med Sci (Basel). julho de 2020;8(3).
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424.
7. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Câncer de próstata relacionado ao trabalho. 2021.
8. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). Bethesda, MD,. 2021. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, National Cancer Institute.
9. INCA. Estimativa | 2020 Incidência de Câncer no Brasil. ENSINO C DE, Técnico-Científica S de E e I, Técnico-Á de E e P de M, -Científicos, Rua Marquês de Pombal, 125, Centro R de J– R, 20230-240 C, et al., organizadores. Rio de Janeiro; 2019. 120 p.
10. Barry MJ, Nelson JB. Patients Present with More Advanced Prostate Cancer since the USPSTF Screening Recommendations. J Urol. dezembro de 2015;194(6):1534–6.
11. Barry MJ, Nelson JB. Patients Present with More Advanced Prostate Cancer since the USPSTF Screening Recommendations. J Urol. dezembro de 2015;194(6):1534–6.
12. Saúde. M da SaúdeS de A à Saúde. PORTARIA Nº 498, DE 11 DE MAIO DE 2016. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. 2016.
13. Saúde. M da SaúdeS de A à Saúde. PORTARIA Nº 498, DE 11 DE MAIO DE 2016. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. 2016.
14. Brasileira S, CI O. Doença avançada. 2021;
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Diagnósticas e

- Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. Ministério da Saúde Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC). 2015;61.
16. Fallara G, Robesti D, Nocera L, Raggi D, Marandino L, Belladelli F, et al. Chemotherapy and advanced androgen blockage, alone or combined, for metastatic hormone-sensitive prostate cancer a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2022;110(May):102441.
 17. Shah H, Vaishampayan U. Therapy of Advanced Prostate Cancer: Targeting the Androgen Receptor Axis in Earlier Lines of Treatment. *Target Oncol.* 7 de dezembro de 2018;13(6):679–89.
 18. Rolim N, Lopes F, Rodrigues T, Santos JC, Mota R, Covita A, et al. Complicações da terapêutica de privação androgénica no cancro da próstata / uma revisão. *Acta Urológica Portuguesa.* dezembro de 2014;31(3):82–7.
 19. Huggins C, Hodges C V. Studies on Prostatic Cancer: I. The Effect of Castration, Of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. *CA Cancer J Clin.* 1º de julho de 1972;22(4):232–40.
 20. Freitas Ribeiro A, Camara C, Alexandre Segre C, Srougi M, Serrano Jr C V. Artigo de Revisão Riscos Cardiovasculares do Bloqueio Androgênico Cardiovascular Risks of Androgen Deprivation Therapy. 2010;
 21. Mcleod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology.* fevereiro de 2003;61(2):3–7.
 22. Eurofarma Laboratórios S.A. Bula para profissional da saúde do produto bicalutamida 50 mg. 2022;
 23. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Bossi A, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. 2020;
 24. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos. Próstata: doença avançada. 2023.
 25. Eurofarma Laboratórios S.A. Bula para profissional da saúde do produto Matiz ® (acetato de abiraterona). 2023.
 26. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula para Profissional de Saúde do produto ERLEADA ® (apalutamida). 2023.
 27. Bayer S.A. Bula para Profissional de Saúde do produto NUBEQA® (darolutamida). 2023.
 28. Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos LTDA. Bula do produto Xtandi. 2021.
 29. DATASUS/Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2022 [citado 3 de novembro de 2022]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
 30. Secretaria Executiva - CMED. LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO. 2023.
 31. Mandel P, Hoeh B, Wenzel M, Preisser F, Tian Z, Tilki D, et al. Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2023;9(1):96–105.
 32. Yanagisawa T, Rajwa P, Thibault C, Gandaglia G, Mori K, Kawada T, et al. Androgen Receptor Signaling Inhibitors in Addition to Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2022;82(6):584–98.

33. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 11 de julho de 2019;381(2):121–31.
34. Stockler MR, Martin AJ, Davis ID, Dhillon HM, Begbie SD, Chi KN, et al. Health-Related Quality of Life in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer: ENZAMET (ANZUP 1304), an International, Randomized Phase III Trial Led by ANZUP. *Journal of Clinical Oncology*. 10 de março de 2022;40(8):837–46.
35. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 24 de março de 2022;386(12):1132–42.
36. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. Arches: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 22 de julho de 2019;37(32):2974–86.
37. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Daniel J, Petrylak P, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40:1616–22.
38. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 chaarted trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(11):1080–7.
39. Morgans AK, Chen YH, Sweeney CJ, Jarrard DF, Plimack ER, Gartrell BA, et al. Quality of life during treatment with chemohormonal therapy: Analysis of E3805 chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(11):1088–95.
40. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 20 de agosto de 2015;373(8):737–46.
41. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1º de fevereiro de 2013;14(2):149–58.
42. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol*. 1º de agosto de 2016;70(2):256–62.
43. Fizazi K, Tran NP, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1º de maio de 2019;20(5):686–700.
44. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 27 de julho de 2017;377(4):352–60.

45. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2×2 factorial design. *The Lancet*. 30 de abril de 2022;399(10336):1695–707.
46. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- And high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: Long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Annals of Oncology*. 1º de dezembro de 2019;30(12):1992–2003.
47. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *New England Journal of Medicine*. 27 de julho de 2017;377(4):338–51.
48. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol*. 10 de julho de 2021;39(20):2294–303.
49. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Re: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *Journal of Urology*. 1º de outubro de 2019;202(4):661.
50. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 1º de novembro de 2019;20(11):1518–30.
51. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª Edição. 2014. 131 p.
52. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
53. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da população. 2023;
54. Lloyd AJ, Kerr C, Penton J, Knerer G. Health-Related Quality of Life and Health Utilities in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Survey Capturing Experiences from a Diverse Sample of UK Patients. *Value in Health*. dezembro de 2015;18(8):1152–7.
55. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 10 de dezembro de 2021;19(1):162.
56. Heijnsdijk EAM, Wever EM, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, et al. Quality-of-Life Effects of Prostate-Specific Antigen Screening. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(7):595–605.
57. Barbier MC, Tomonaga Y, Menges D, Yebyo HG, Haile SR, Puhon MA, et al. Survival modelling and cost-effectiveness analysis of treatments for newly diagnosed metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *PLoS One*. 2022;17(11 November):1–12.

58. Sung WWY, Choi HCW, Luk PHY, So TH. A Cost-Effectiveness Analysis of Systemic Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Front Oncol.* 2021;11(February):1–5.
59. Gutierrez BDS, Giglio A, Lima G De, Jr L. Análise de custo-efetividade da adição de abiraterona ou quimioterapia ao tratamento do câncer de próstata metastático hormônio-sensível advanced prostate cancer. 2019;17(2):1–6.
60. Sathianathan NJ, Alarid-Escudero F, Kuntz KM, Lawrentschuk N, Bolton DM, Murphy DG, et al. A Cost-effectiveness Analysis of Systemic Therapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2019;2(6):649–55.
61. Brasil. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade. Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 2022;
62. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde. 2012. 76 p.
63. Romero FR, Romero AW, Almeida RMS de, Tambara Filho R. The prevalence of prostate cancer in Brazil is higher in Black men than in White men: systematic review and meta-analysis. *International braz j urol.* agosto de 2012;38(4):440–7.
64. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/INCA. Estimativa | 2020 Incidência de Câncer no Brasil. 2020.
65. de Velasco Oria de Rueda G, Plata Bello AC, Landeira M, Mateo M, Anguita P, Pranzo A, et al. Incidence, prevalence, and treatment patterns in metastatic hormone-sensitive prostate cancer in Spain: ECHOS study. *Actas Urológicas Españolas (English Edition).* 2022;46(9):557–64.
66. NICE. National institute for health and Care Excellence. Overview | Enzalutamide for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer | Guidance [Internet]. [citado 25 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta712>
67. NICE. National institute for health and Care Excellence. Overview | Darolutamide with androgen deprivation therapy and docetaxel for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer | Guidance [Internet]. [citado 25 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta903>
68. NICE. National institute for health and Care Excellence. Overview | Abiraterone for treating newly diagnosed high-risk hormone-sensitive metastatic prostate cancer | Guidance [Internet]. [citado 25 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta721>
69. NICE. National institute for health and Care Excellence. Overview | Apalutamide with androgen deprivation therapy for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer | Guidance [Internet]. [citado 25 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta741>
70. SMC SMC. darolutamide (Nubeqa) [Internet]. 2023 [citado 25 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/darolutamide-nubeqa-mhspc-full-smc2544/>
71. SMC SMC. darolutamide (Nubeqa) Resubmission [Internet]. 2023 [citado 25 de agosto de 2023]. Disponível em:

- <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/darolutamide-nubeqa-ft-resub-smc2604/>
72. SMC SMC. abiraterone acetate (Zytiga) [Internet]. 2020 [citado 25 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/abiraterone-acetate-zytiga-full-smc2215/>
 73. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. Abiraterone Acetate for Metastatic Castrate Sensitive Prostate Cancer | Health Technology Review [Internet]. 2021 [citado 31 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/abiraterone-acetate-metastatic-castrate-sensitive-prostate-cancer>
 74. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. Treatment Sequences of Androgen Receptor Targeted Agents for Patients with Prostate Cancer | CADTH [Internet]. [citado 31 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/treatment-sequences-androgen-receptor-targeted-agents-patients-prostate-cancer>
 75. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. Enzalutamide (Xtandi) for Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer - Details | Reimbursement Review [Internet]. 2020 [citado 31 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/enzalutamide-xtandi-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer-details>
 76. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. Apalutamide (Erleada) for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer | Reimbursement Review [Internet]. 2020 [citado 31 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/apalutamide-erleada-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer-details>
 77. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. darolutamide (Nubeqa) - Reimbursement Review [Internet]. 2023 [citado 31 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/darolutamide>
 78. PBAC. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. ENZALUTAMIDE.
 79. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. abiraterone, prednisone, docetaxel | Reimbursement Review [Internet]. 2022 [citado 31 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/abiraterone-prednisone-docetaxel>
 80. Mutlu H, Bozcuk H. The optimal upfront therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. J Cancer Res Ther. 2023;19(2):394.
 81. Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol. março de 2020;77(3):365–72.
 82. Eurofarma Laboratórios S.A. Bula para profissional da saúde do produto Matiz ® (acetato de abiraterona). 2023.
 83. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 1º de novembro de 2022;43(41):4229–361.

84. Cone EB, Reese S, Marchese M, Nabi J, McKay RR, Kilbridge KL, et al. Cardiovascular toxicities associated with abiraterone compared to enzalutamide—A pharmacovigilance study. *EClinicalMedicine*. junho de 2021;36:100887.
85. Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Pariente A, Shaffer CM, Malouf GG, Dureau P, et al. Heart failure and atrial tachyarrhythmia on abiraterone: A pharmacovigilance study. *Arch Cardiovasc Dis*. janeiro de 2020;113(1):9–21.
86. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretrizes de tratamentos oncológicos. Próstata: doença avançada. 2023.
87. Higgin J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T PM. Handbook. 2021 [citado 1º de julho de 2023]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
88. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 5 de dezembro de 2016;5(1):210.
89. Home | Beta ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 1º de julho de 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
90. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 21 de setembro de 2017;j4008.
91. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366:1–8.
92. Metelli S, Chaimani A. NMAstudio: a fully interactive web-application for producing and visualising network meta-analyses. Bern - Switzerland: SRSN Annual Meeting 2021; 2021.
93. CMA Manuals | Comprehensive Meta-Analysis Software [Internet]. [citado 3 de julho de 2023]. Disponível em: https://www.meta-analysis.com/pages/cma4_manual.php
94. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. abril de 2000;355(9214):1491–8.
95. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt TJ. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 26 de abril de 1999;
96. Menges D, Yebo HG, Sivec-Muniz S, Haile SR, Barbier MC, Tomonaga Y, et al. Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment. *Eur Urol Oncol*. 2022;5(6):605–16.
97. Wang L, Paller CJ, Hong H, De Felice A, Alexander GC, Brawley O. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 1º de março de 2021;7(3):412.
98. Wenzel M, Würnschimmel C, Nocera L, Collà Ruvolo C, Tian Z, Shariat SF, et al. Overall Survival After Systemic Treatment in High-volume Versus Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2022;8(2):399–408.
99. Ferro M, Lucarelli G, Crocetto F, Dolce P, Verde A, La Civita E, et al. First-line systemic therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated

- systematic review with novel findings. Crit Rev Oncol Hematol. janeiro de 2021;157:103198.
100. Di Nunno V, Santoni M, Mollica V, Conti A, Montironi R, Battelli N, et al. Systemic Treatment for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: A Comprehensive Meta-Analysis Evaluating Efficacy and Safety in Specific Sub-Groups of Patients. Clin Drug Investig. 28 de março de 2020;40(3):211–26.
 101. Marchioni M, Di Nicola M, Primiceri G, Novara G, Castellan P, Paul AK, et al. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. Journal of Urology. abril de 2020;203(4):751–9.
 102. Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol. março de 2020;77(3):365–72.
 103. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1ª edição. Brasília - DF; 2014. 1–74 p.
 104. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 1º de fevereiro de 2018;19(2):194–206.

Lista de tabelas dos apêndices

TABELA A 1. LEAGUE TABLE PARA O DESFECHO SOBREVIDA GLOBAL.....	106
TABELA A 2. LEAGUE TABLE PARA O DESFECHO SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO.....	107
TABELA A 3. LEAGUE TABLE PARA O DESFECHO SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO RADIOLÓGICA.....	109
TABELA A 4. LEAGUE TABLE PARA TEMPO ATÉ DETERIORAÇÃO DA QVRS PELO FACT-P.....	110
TABELA A 5. OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS GRAU ≥ 3	110
TABELA A 6. LEAGUE TABLE PARA EVENTOS ADVERSOS GRAU ≥ 3	112
TABELA A 7. IO PARA CENÁRIO COM TPA SOZINHA (100% DE MARKET SHARE EM TODOS OS ANOS) E UM CENÁRIO COM DOCETAXEL + TPA (100% DE MARKET SHARE EM TODOS OS ANOS) CONSIDERANDO CUSTOS DE AQUISIÇÃO E ACOMPANHAMENTO.....	125
TABELA A 8. MARKET SHARE ESTIMADO PARA O CENÁRIO COM TODAS AS TECNOLOGIAS INCORPORADAS.....	126

Lista de quadros dos apêndices

QUADRO A 1. ESTUDOS PRIMÁRIOS IDENTIFICADOS NAS REVISÕES SISTEMÁTICAS E INCLUÍDOS NO PTC.....	98
QUADRO A 2. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	99
QUADRO A 3. DEFINIÇÃO DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO (SLP) ADOPTADA PELOS ESTUDOS.....	102
QUADRO A 4. EXTRAÇÃO DOS DADOS DE HR PARA OS DESFECHOS DE INTERESSE.....	103
QUADRO A 5. RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS - ROB 2.0.....	113
QUADRO A 6. COMPOSIÇÃO DOS CUSTOS UTILIZADOS NA ACE/ACU E AIO.....	114
QUADRO A 7. PARÂMETROS DE EXTRAPOLAÇÃO DAS CURVAS DE SG E SLP.....	116
QUADRO A 8. PARÂMETROS AIC/BIC PARA AJUSTE DAS CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO DE SG E SLP.....	116

Lista de figuras dos apêndices

FIGURA A 1. GRÁFICO DE FLORESTA PARA A META-ANÁLISE DIRETA DOS ESTUDOS COMPARANDO DOCE+TPA VERSUS TPA SOZINHA.....	103
FIGURA A 2. DIAGRAMA DA META-ANÁLISE INDIRETA DE COMPARAÇÕES DE TRATAMENTO PARA O DESFECHO SG.....	104
FIGURA A 3. DIAGRAMA DA META-ANÁLISE INDIRETA DE COMPARAÇÕES DE TRATAMENTO PARA O DESFECHO SLPR.....	105
FIGURA A 4. DIAGRAMA DA META-ANÁLISE INDIRETA DE COMPARAÇÕES DE TRATAMENTO PARA O DESFECHO SLPR.....	108
FIGURA A 5. DIAGRAMA DA META-ANÁLISE INDIRETA DE COMPARAÇÕES DE TRATAMENTO PARA DETERIORAÇÃO DA QVRS PELO FACT-P.....	109
FIGURA A 6. DIAGRAMA DA META-ANÁLISE INDIRETA DE COMPARAÇÕES DE TRATAMENTO PARA EVENTOS ADVERSOS GRAU ≥ 3	111
FIGURA A 7. EXTRAPOLAÇÕES DA CURVA DE SOBREVIDA GLOBAL DO DOCETAXEL (INSPEÇÃO VISUAL).....	117
FIGURA A 8. EXTRAPOLAÇÕES DA CURVA DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO DO DOCETAXEL (INSPEÇÃO VISUAL).....	118
FIGURA A 9. CURVAS DE SOBREVIDA GLOBAL (WEBULL) AJUSTADAS PELO HR DA META-ANÁLISE INDIRETA.....	119
FIGURA A 10. CURVAS DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO (WEBULL) AJUSTADAS PELO HR DA META-ANÁLISE INDIRETA.....	120
FIGURA A 11. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA PARA O CASO BASE.....	121
FIGURA A 12. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA A COMPARAÇÃO DE DOCETAXEL + TPA VERSUS ABIRATERONA + TPA.....	122
FIGURA A 13. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA A COMPARAÇÃO DE DOCETAXEL + TPA VERSUS ABIRATERONA + DOCETAXEL + TPA.....	122
FIGURA A 14. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA A COMPARAÇÃO DE DOCETAXEL + TPA VERSUS APALUTAMIDA + TPA.....	123
FIGURA A 15. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA A COMPARAÇÃO DE DOCETAXEL + TPA VERSUS ENZALUTAMIDA + TPA.....	123
FIGURA A 16. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA A COMPARAÇÃO DE DOCETAXEL + TPA VERSUS DAROLUTAMIDA + DOCETAXEL + TPA.....	124
FIGURA A 17. AIO: CENÁRIO COM TPA SOZINHA (100% DE MARKET SHARE EM TODOS OS ANOS) E UM CENÁRIO COM DOCETAXEL + TPA (100% DE MARKET SHARE EM TODOS OS ANOS) CONSIDERANDO CUSTOS DE AQUISIÇÃO E ACOMPANHAMENTO.....	125
FIGURA A 18. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO — CENÁRIO ATUAL VERSUS CENÁRIO 7 (TODAS AS TECNOLOGIAS).....	126

FIGURA A 19. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NO CENÁRIO PROPOSTO 7 – CUSTO POR TECNOLOGIA DISPONÍVEL NO CENÁRIO.....	127
FIGURA A 20. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA INCORPORAÇÃO DA ABIRATERONA + TPA.....	128
FIGURA A 21. GRÁFICO DE TORNADO DA AIO PARA INCORPORAÇÃO DA ABIRATERONA + TPA	128
FIGURA A 22. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA INCORPORAÇÃO DA ABIRATERONA + DOCETAXEL + TPA	129
FIGURA A 23. GRÁFICO DE TORNADO DA AIO PARA INCORPORAÇÃO DA ABIRATERONA + DOCETAXEL + TPA.....	129
FIGURA A 24. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA INCORPORAÇÃO DA APALUTAMIDA + TPA.....	130
FIGURA A 25. GRÁFICO DE TORNADO DA AIO PARA INCORPORAÇÃO DA APALUTAMIDA + TPA.....	130
FIGURA A 26. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA INCORPORAÇÃO DA DAROLUTAMIDA + DOCETAXEL + TPA	131
FIGURA A 27. GRÁFICO DE TORNADO DA AIO PARA INCORPORAÇÃO DA DAROLUTAMIDA + DOCETAXEL + TPA	131
FIGURA A 28. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA INCORPORAÇÃO DA ENZALUTAMIDA + TPA	133
FIGURA A 29. GRÁFICO DE TORNADO DA AIO PARA INCORPORAÇÃO DA ENZALUTAMIDA + TPA.....	133
FIGURA A 30. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA INCORPORAÇÃO DA ABIRATERONA EM TERAPIA DUPLA OU TRIPLA	134
FIGURA A 31. GRÁFICO DE TORNADO DA AIO PARA INCORPORAÇÃO DA ABIRATERONA EM TERAPIA DUPLA OU TRIPLA.....	135

População

A população priorizada neste PTC é composta por adultos com CPSCm.

Em reunião de priorização realizada em outubro de 2021 entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas foi definida que a população corresponderia a todos os pacientes que poderiam ser atendidos ao considerar todas as indicações descritas na bula do medicamento enzalutamida. Sendo assim, um segundo relatório avaliando adultos com câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm) e não metastático (CPRCnm) foi conduzido em paralelo.

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é a enzalutamida 160mg (4 cápsulas de 40mg) combinada à TPA. A TPA poderia incluir análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH-a) (i.e., goserrelina) ou orquiectomia bilateral.

Comparadores

Todas as tecnologias identificadas nos estudos foram consideradas comparadores, visando o melhor desempenho da rede, considerando recomendações da Colaboração Cochrane sobre conjunto de comparação e conjunto suplementar para meta-análises em rede (87). No entanto, foram considerados comparadores de interesse para a análise deste PTC as terapias com registro na Anvisa.

Atualmente, possuem registro na Anvisa as seguintes terapias, para as respectivas indicações:

- Terapia de privação androgênica (TPA) sozinha;
- Docetaxel em combinação com TPA com ou sem prednisona ou prednisolona, para o tratamento em pacientes com CPSCm.
- Flutamida em monoterapia ou em combinação com um GnRH-a, no tratamento do câncer avançado de próstata, em pacientes não-tratados anteriormente.
- Bicalutamida para o tratamento de câncer de próstata metastático em combinação com GnRH-a ou castração cirúrgica.

Desfechos

Em reunião de priorização de perguntas realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos de sobrevida, qualidade de vida e segurança elencados pelos especialistas. A definição de cada um deles é apresentada a seguir:

Desfechos primários:

Sobrevida global, SG: definida como o tempo da randomização até morte por qualquer causa, seja a causa do óbito a própria doença e suas complicações ou outra causa qualquer, e é medida na população por intenção de tratar.

Sobrevida livre de progressão radiológica, SLPr (cintilografia + RECIST): considerado como uma medida definida pela ausência de progressão da doença conforme achados radiológicos.

Desfechos secundários:

Qualidade de vida: considerada como uma medida definida pelo paciente utilizando a definição de saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS), considerando níveis de satisfação física, mental e social com o tratamento, bem como seu resultado.

Eventos adversos graves: número de pacientes com ocorrência de ao menos um evento adverso grau ≥ 3 .

Apesar das definições supracitadas, os estudos podem diferir ou não reportar os conceitos e métodos de avaliação dos desfechos, de forma que as definições dos desfechos não foram consideradas como critérios de elegibilidade, mas sim discutidas quanto à potencial heterogeneidade.

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas atualizadas, sendo definidas como aquelas que continham todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) que contemplavam a população. Não havendo revisões sistemáticas atualizadas, os ECR foram identificados e extraídos individualmente para o presente PTC.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão dizem respeito à pergunta de pesquisa e acrônimo PICOS (descritos em detalhes no tópico 5.1), enquanto os critérios para exclusão foram:

- Estudos publicados em caracteres não romanos (p.ex. chinês, japonês, russo etc.);
- Resumos ou pôsteres de congresso sem publicação final;
- Artigos em *preprint* (sem processo de revisão por pares);
- Estudos que comparavam dados entre dois ou mais estudos independentes (*pool analysis*);
- Protocolos de estudos sem publicação final;
- Estudos incompletos, em andamento ou sem resultados passíveis de análise;
- Revisões sistemáticas com restrição do ano de publicação;

- Revisões sistemáticas desatualizadas: aquelas que excluem algum estudo de interesse, identificados em outras revisões sistemáticas.

Fontes de informações e estratégias de busca

Foi realizada uma busca em abril de 2023 nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE, CENTRAL *Cochrane* e LILACS, sem restrição quanto ao idioma dos registros. Os descritores foram combinados com os operadores booleanos AND ou OR, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados. O Quadro a seguir detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma:

Estratégia de busca.

Plataformas de busca	Estratégia de busca
PubMed	<pre> ((((((((((((((((("Prostatic Neoplasms"[Mesh]) OR ("Prostatic Neoplasms"[Title/Abstract])) OR ("Prostate Neoplasms"[Title/Abstract])) OR ("Neoplasms, Prostate"[Title/Abstract])) OR ("Neoplasm, Prostate"[Title/Abstract])) OR ("Prostate Neoplasm"[Title/Abstract])) OR ("Neoplasms, Prostatic"[Title/Abstract])) OR ("Neoplasm, Prostatic"[Title/Abstract])) OR ("Prostatic Neoplasm"[Title/Abstract])) OR ("Prostate Cancer"[Title/Abstract])) OR ("Cancer, Prostate"[Title/Abstract])) OR ("Cancers, Prostate"[Title/Abstract])) OR ("Prostate Cancers"[Title/Abstract])) OR ("Cancer of the Prostate"[Title/Abstract])) OR ("Prostatic Cancer"[Title/Abstract])) OR ("Cancer, Prostatic"[Title/Abstract])) OR ("Cancers, Prostatic"[Title/Abstract])) OR ("Prostatic Cancers"[Title/Abstract])) OR ("Cancer of Prostate"[Title/Abstract])) OR ("prostate adenocarcinoma"[Title/Abstract])) AND (("enzalutamide" [Supplementary Concept]) OR (enzalutamide[Title/Abstract]) OR (Xtandi[Title/Abstract])) OR ((darolutamide [Supplementary Concept]) OR (darolutamide[Title/Abstract]) OR (Nubeqa[Title/Abstract])) OR ((apalutamide [Supplementary Concept]) OR (apalutamide[Title/Abstract]) OR (Erleada[Title/Abstract])) OR ((abiraterone [Supplementary Concept]) OR (abiraterone [Title/Abstract]) OR (Zytiga[Title/Abstract]) OR ("Abiraterone Acetate"[MeSH Terms])) </pre>
EMBASE	<pre> ('prostate cancer'/exp OR 'prostate cancer' OR 'prostate adenocarcinoma'/exp OR 'prostate adenocarcinoma' OR 'prostat* adenocarcinoma':ab,ti OR 'prostat* neoplasm*':ab,ti OR 'neoplasm*, prostat*':ab,ti OR 'cance*', prostat*':ab,ti OR 'cancer of the prostat*':ab,ti) AND ('enzalutamide'/exp OR 'enzalutamide':ab,ti OR xtandi:ab,ti) OR ('apalutamide'/exp OR 'apalutamide':ab,ti OR erleada:ab,ti) OR </pre>

	('darolutamide'/exp OR 'darolutamide':ab,ti OR nubeqa:ab,ti) OR ('abiraterone'/exp OR 'abiraterone acetate'/exp OR 'abiraterone':ab,ti OR zytiga:ab,ti) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
CENTRAL Cochrane	#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees
	#2	"prostatic neoplasms"
	#3	"Cancer of Prostate"
	#4	"Cancer of the Prostate"
	#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
	#6	enzalutamide
	#7	Xtandi
	#8	apalutamide
	#9	erleada
	#10	darolutamide
	#11	nubeqa
	#12	abiraterone
	#13	zytiga
	#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13#15
	#5 AND #14	
LILACS	(mh:(Prostatic Neoplasms)) OR ("Cancer of Prostate") OR ("Cancer of the Prostate") OR ("Cancer, Prosta\$") OR ("Cancers, Prosta\$") OR ("Neoplasm, Prosta\$") OR ("Neoplasms, Prosta\$") OR ("Prostate Canc\$") OR ("Prostate Neoplas\$") OR ("Prostatic Canc\$") OR ("Prostatic Neoplas\$") AND (enzalutamide OR xtandi) OR (apalutamide OR erleada) OR (darolutamida OR nubeqa) OR (abiraterone OR zytiga)	

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** LILACS: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Seleção dos estudos

Um avaliador realizou a seleção das revisões sistemáticas elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura de texto completo (elegibilidade). A exclusão das referências duplicadas foi realizada utilizando o software Rayyan (88) e, posteriormente, de modo manual. A triagem dos estudos foi realizada utilizando o software Rayyan, enquanto a elegibilidade foi realizada utilizando planilha de Microsoft Office Excel®. Em caso de dúvidas, um segundo avaliador independente foi consultado.

Todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) incluídos em todas as revisões sistemáticas foram identificados e lidos na íntegra. Após a seleção dos ECR elegíveis, as

revisões sistemáticas consideradas atualizadas (contemplando todos os ECR de interesse, e reportando análises para os desfechos priorizados neste PTC) foram avaliadas quanto à qualidade metodológica e se consideradas de alta qualidade, seus resultados foram sintetizados e analisados neste PTC. Entretanto, como nenhuma revisão sistemática foi considerada elegível, principalmente por não apresentar as comparações versus enzalutamida, este PTC foi conduzido considerando os ECR identificados a partir de todas as revisões sistemáticas.

Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados. Além disso, os registros no *ClinicalTrials.gov* (89) foram identificados e todas as publicações citadas foram verificadas e incluídas neste PTC, se cumpriram os critérios de elegibilidade.

Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada em planilhas do Microsoft Office Excel®, por um único avaliador com checagem de um segundo. Foram extraídas as seguintes informações:

i) Características dos estudos e intervenção: número no *ClinicalTrials.gov* (NCT); acrônimo de identificação; fase do ECR; país de realização; descrição da população incluída; alternativas comparadas e suas respectivas posologias; uso concomitante de TPA; desfechos reportados.

ii) Características dos participantes: número de participantes por alternativa comparada, idade; nível sérico de PSA; Gleason score; e ECOG.

iii) Desfechos e resultados: definição e time-point de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos contínuos (i.e., qualidade de vida): diferença média, desvio-padrão (DP), n e p-valor; e para desfechos dicotômicos (i.e., sobrevida global, sobrevida livre de metástase, sobrevida livre de progressão radiológica e pacientes com evento adverso grave): n com evento, n com a alternativa (população ITT ou por protocolo [PP], a depender do desfecho reportado), *odds ratio* (OR), *hazard ratio* (HR), risco relativo (RR), intervalo de confiança (IC) ou p-valor. Para obtenção desses parâmetros, em alguns casos, foi necessário recorrer a cálculos, imputações e deduções sendo que os valores foram calculados ou imputados, usando métodos recomendados no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (87) sempre que possível.

Análise do risco de viés e qualidade metodológica

Para a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas seria utilizada a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR2)(90), composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos

metodológicos para esse tipo de estudo. A confiança nos resultados é graduada como: alta, moderada, baixa ou criticamente baixa.

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados seria utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (ROB 2.0)(91) para cada desfecho e os resultados foram graduados como baixo, algumas preocupações ou alto risco de viés. Os motivos para julgamento de alto risco de viés foram explicitados.

Síntese e análise de dados

Tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos e participantes incluídos e uma descrição narrativa dos principais resultados encontrados com estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão [DP] ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]) foram elaboradas para sintetizar as evidências. Resultados individuais foram reportados para todos os desfechos extraídos. Para síntese dos dados, meta-análises indiretas foram conduzidas após a avaliação de homogeneidade que foi realizada por meio da comparação do acrônimo PICO de cada estudo (critérios de inclusão e exclusão da população, definições de subpopulações, intervenção e controles e definições dos desfechos). Sendo identificadas discrepâncias importantes, elas foram discutidas como potenciais limitações das meta-análises.

Os resultados foram agrupados por desfecho, fazendo destaque às alternativas comparadas e população. Para avaliação da heterogeneidade, métodos informais foram utilizados considerando inspeção visual de tabelas de características e resultados e potenciais modificadores (tempo de seguimento, idade, ECOG e Gleason score).

Meta-análises indiretas foram conduzidas no *web* aplicativo NMAstudio (92), considerando abordagem frequentista. Desfechos binários de sobrevida (HR: *hazard ratio*) foram sumarizados e transformados em estimativa de efeito e respectiva erro padrão, enquanto desfechos binários de eventos adversos foram sumarizados em número de pacientes em relação à população do estudo. Não foi possível avaliar a inconsistência entre as evidências geradas por comparações diretas e indiretas, uma vez que a meta-análise não gerou um *loop*. Análises de subgrupo ou de sensibilidade não foram previstas, uma vez que se esperavam poucos estudos por meta-análise e a retirada de estudos impactaria em desconexão das redes. Resultados foram expressos segundo HR para desfechos de sobrevida, risco relativo (RR) para eventos adversos, com seus respectivos intervalos de confiança (IC) 95%.

Quando foram identificados mais de um estudo para a comparação com enzalutamida, meta-análises diretas foram conduzidas no software CMA (93).

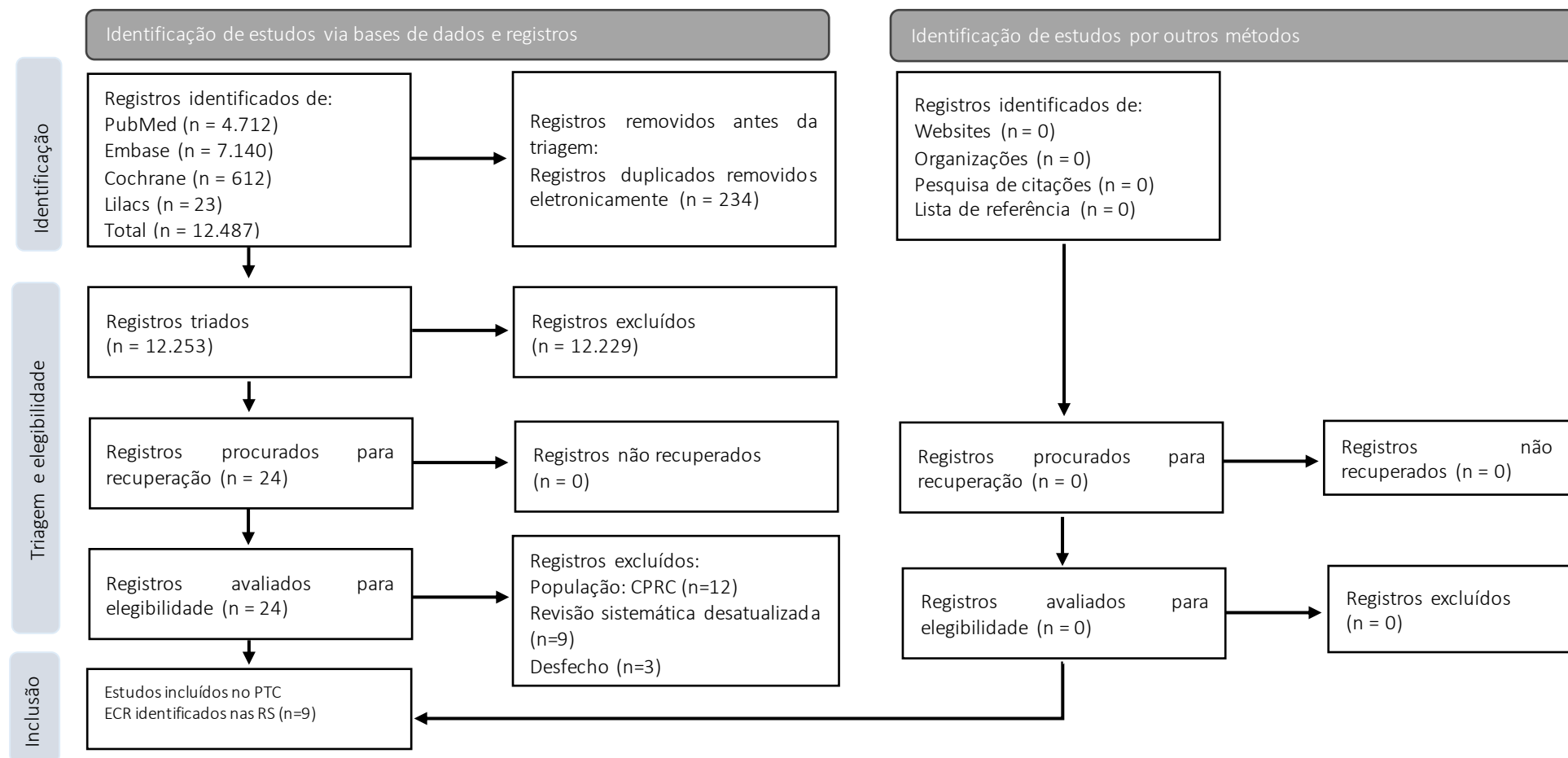
Apesar de os NSAA (bicalutamida e flutamida) serem comparadores de interesse, estudos que reportaram NSAA+TPA como comparadores foram combinados com TPA sozinha nas meta-análises diretas e indiretas. Essa decisão se embasou em evidências de

revisões sistemáticas que demonstraram que TPA e NSAA+TPA são equivalentes (94,95), além de não serem terapias frequentemente utilizadas na atualidade (96). Além disso, separar os comparadores poderia subestimar os efeitos de enzalutamida+TPA, o que levou à conclusão de que NSAA+TPA está associado à pior sobrevida do que TPA sozinho em outra revisão (97), o que não é consistente com as evidências existentes (94,95). Esta estratégia está alinhada com a literatura e foi utilizada também em outras revisões sistemáticas com NMA (96,98–102)

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade geral do conjunto das evidências foi avaliada utilizando a abordagem GRADE para resultados provenientes de meta-análises em rede, conforme recomendado pelo GRADE *Working Group* (103). Os desfechos primários foram considerados relevantes para paciente e/ou gestores e foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa qualidade da evidência.

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros



Fluxograma de seleção dos estudos. Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

APÊNDICE 3 – Estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas e no PTC

Quadro A 1. Estudos primários identificados nas revisões sistemáticas e incluídos no PTC

Autor, ano	Fallara 2022	Kumar 2022	Mandel 2023	Menges 2022	Mori 2022	Murazo v 2022	Ramos- Esquivel 2023	Wenzel 2022	Xiong 2022	Yanagis- awa 2022
ARASENS	X		X	X			X		X	X
ARCHES	X	X	X	X			X			X
CHAARTED	X	X	X	X	X			X		X
ENZAMET	X	X	X	X	X	X	X	X		X
GETUGAFU15	X	X	X	X	X			X	X	X
LATITUDE	X		X	X	X	X	X	X		X
PEACE-1	X		X			X	X			X
STAMPEDE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
TITAN	x	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Fonte: elaboração própria. **Nota:** o cabeçalho do quadro diz respeito às revisões sistemáticas identificadas para a população de interesse, enquanto na primeira coluna estão os ECR identificados e incluídos neste PTC e pelas revisões sistemáticas.

APÊNDICE 4 – Características dos estudos incluídos

Quadro A 2. Características dos estudos incluídos

Estudo/ Acrônimo	NCT	Delineamento	País	População	Alternativas/ posologia	Follow up	Desfechos reportados no estudo
ARASENS (35)	NCT02799602	ECR fase 3, duplo cego, multicêntrico, grupos paralelos	23 países	Adultos com CPSCm	DARO+DOCE+TPA vs DOCE+TPA DARO: 300 mg 2x ao dia. DOCE: seis ciclos de 75mg/m ² no dia 1 a cada 21 dias	Mediana: 43 meses Máximo do gráfico de sobrevida: 57-60 meses	SG Tempo até a resistência à castração Tempo até a progressão Tempo até o primeiro evento esquelético sintomático Tempo até o início da terapia antineoplásica sistêmica subsequente Tempo até o início do tratamento com opioides por 7 ou mais dias consecutivos
ARCHES (36,37)	NCT02677896	ECR fase 3, duplo cego, multicêntrico, grupos paralelos	24 países	Adultos com CPSCm	ENZA+TPA vs TPA ENZA: 160 mg por dia	Mediana: 14,4 meses Máximo do gráfico de sobrevida: 30-33 meses	SG SLP radiológica Tempo até a resistência à castração Tempo para a progressão do PSA Tempo para o início de terapia antineoplásica sistêmica subsequente Tempo até o primeiro evento esquelético sintomático Resultados relatados pelo paciente (PROs), qualidade de vida e dor
CHAARTED (38–40)	NCT00309985	ECR fase 3, open label, multicêntrico, grupos paralelos	Estados Unidos	Adultos com CPSCm	DOCE+TPA vs TPA DOCE: seis ciclos de 75mg/m ² no dia 1 a cada 21 dias	Mediana: 53,7 meses Máximo do gráfico de sobrevida: 84-108 meses	SG Tempo até a resistência à castração Qualidade de vida e funcionalidade (FACT-P) e progressão da dor (BPI)
ENZAMET (33,34)	NCT02446405	ECR fase 3, aberto,	6 países	Adultos com CPSCm	ENZA+TPA vs NSAA+TPA	Mediana: 34 meses	SG Tempo até a progressão do PSA

		multicêntrico, grupos paralelos			ENZA: 160 mg por dia NSAA: bicalutamida, nilutamida ou flutamida O uso de DOCE concomitante foi permitido em ambos os braços.	Máximo do gráfico de sobrevida: 48 meses	SLP clínica Qualidade de vida (EORTC/QLM-PR25 e EQ-5D)
GETUGAFU15 (41,42)	NCT00104715	ECR fase 3, aberto, multicêntrico, grupos paralelos	França e Bélgica	Adultos com CPSCm	DOCE+TPA vs TPA DOCE: até nove ciclos de 75mg/m ² no dia 1 a cada 21 dias	Mediana: 89,9 Máximo do gráfico de sobrevida: 7-8 anos	SG SLP radiológica e bioquímica Qualidade de vida (EORTC)
LATITUDE (43,44,104)	NCT01715285	ECR fase 3, duplo cego, multicêntrico, grupos paralelos	34 países	Adultos com CPSCm <i>de novo</i> e pelo menos dois critérios de risco	ABI+TPA ² vs TPA ABI: 1000 mg + prednisona 5 mg uma vez ao dia	Mediana: 51,8 meses Máximo do gráfico de sobrevida: 66 meses	SG SLP radiológica Tempo até a progressão do PSA Tempo até o primeiro evento esquelético Tempo até a próxima terapia e até o início da quimioterapia Qualidade de vida (FACT-P) e dor
PEACE-1 (45)	NCT01957436	ECR fase 3, aberto, com desenho fatorial 2x2	7 países	Adultos com CPSCm <i>de novo</i>	ABI+DOCE+TPA ² (±RT) vs DOCE+TPA (±RT)	Mediana: 4,41 anos Máximo do gráfico de sobrevida: 4-5 anos	SG SLP radiológica
STAMPEDE (docetaxel) (46)	NCT00268476	ECR fase 3, aberto, multibraços, multicêntrico	2 países	Adultos com CPSCm ¹	DOCE+TPA vs TPA DOCE: seis ciclos de 75mg/m ² no dia 1 a cada 21 dias + prednisolona 5 mg por dia durante 18 semanas	Mediana: 78,2 meses Máximo do gráfico de sobrevida: 9 anos	SG SLP radiológica

STAMPEDE (abiraterona) (47)	NCT00268476	ECR fase 3, aberto, multibraços, multicêntrico	3 países	Adultos com CPSCm ¹	ABI+TPA ² vs TPA ABI: 1000 mg + prednisona 5 mg uma vez ao dia	Mediana: 42 meses Máximo do gráfico de sobrevida: 54 meses	SG SLP Taxa de eventos esqueléticos sintomáticos
TITAN (48– 50)	NCT02489318	ECR fase 3, duplo cego, multicêntrico, grupos paralelos	23 países	Adultos com CPSCm com pelo menos uma metástase óssea	APA+TPA vs TPA APA: 240 mg por dia	Mediana: 44 meses Máximo do gráfico de sobrevida: 56-60 meses	SG SLP radiológica Qualidade de vida (FACT-P e EQ-5D)

Fonte: elaboração própria. **Notas:** ¹ Inclui pacientes metastáticos e não metastáticos, porém os resultados extraídos e meta-analisados apenas para pacientes com CPSCm. ² O tratamento com abiraterona inclui uso de prednisona 5 mg duas vezes ao dia. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; CPSCm: câncer de próstata metastático sensível à castração; BPI: *Brief Pain Inventory*; DARO: darolutamida; ECR: ensaio clínico randomizado; ENZA: enzalutamida; EORTC/QLM-PR25: questionário da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; EUA: Estados Unidos; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*; NCT: número no Clinical Trials; PRED: prednisona ou prednisolona; RT: radioterapia; SG: Sobrevida global; SLP: sobrevida livre e de progressão; TPA: terapia de privação androgênica; antiandrogênicos não esteroidais.

Quadro A 3. Definição de sobrevida livre de progressão (SLP) adotada pelos estudos

Estudo	Definição SLP adotadas
ARASENS	Tempo até o CRPC: o tempo desde a randomização até a ocorrência dos seguintes eventos, o que ocorrer primeiro: progressão do PSA com testosterona sérica em nível de castração (<0,5 ng/mL) ou progressão radiológica de tecidos moles, lesões viscerais ou ósseas.
ARCHES	Tempo até a resistência à castração, definido como o tempo desde a randomização até o primeiro evento de resistência à castração como ocorrência de progressão da doença radiográfica, progressão do PSA ou primeiro evento esquelético sintomático com níveis de testosterona castrados (< 50 ng/dL), o que ocorrer primeiro.
CHAARTED	Tempo até o CPRC, definido sorologicamente ou clinicamente desde o momento da randomização até a progressão do PSA, desenvolvimento de agravamento dos sintomas, evidência de progressão radiográfica ou deterioração do paciente, de acordo com a opinião do investigador.
ENZAMET	Progressão clínica foi definida como o sinal mais precoce de progressão radiográfica de acordo com os critérios do PCWG2 para lesões ósseas e os RECIST 1.1 para lesões de tecidos moles; o desenvolvimento de sintomas atribuíveis à progressão do cancro; ou o início de outro tratamento anticâncer para câncer de próstata.
GETUGAFU15	Não incluído na análise de SLP por não reportar resultado para desfecho semelhante (incluído na análise de SLPr deste relatório).
LATITUDE	Não incluído na análise de SLP por não reportar resultado para desfecho semelhante (incluído na análise de SLPr deste relatório).
PEACE-1	Sobrevida livre de CPRC, definido por progressão radiográfica ou aumento confirmado de PSA (com base em 3 medições independentes A, B e C com $A < B < C$ e $C \geq 0.50$ ng/mL), com testosterona sérica dentro da faixa de 12 castrados (<0.50 ng/mL).
STAMPEDE	Sobrevida livre de falha: definida como o tempo desde a randomização até o primeiro de: aumento do PSA (definido como um aumento confirmado para >4 ng/ml e >50% acima do valor mais baixo nos primeiros 6 meses após a randomização); nova doença ou progressão de: metástases à distância, linfonodos ou doença local; ou morte por câncer de próstata.
TITAN	Tempo até a resistência à castração foi definido como o tempo desde a randomização até a progressão radiográfica da doença, progressão do PSA de acordo com os critérios do PCWG2 ou evento esquelético sintomático, o que ocorrer primeiro.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** CRPC: câncer de próstata resistente à castração; PSA: antígeno específico da próstata; PCWG: *Prostate Cancer Working Group*; RECIST: Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos.

APÊNDICE 5 – Resultados detalhados das meta-análises diretas e da rede

Quadro A 4. Extração dos dados de HR para os desfechos de interesse

	Comparação	HR SG (IC95%)	HR SLPr (IC95%)	HR SLP (IC95%)
ARASENS	Darolutamida + docetaxel vs. docetaxel	0,68 (0,57–0,80)	Não reportado	0,36 (0,30–0,42)
ARCHES	Enzalutamida vs. placebo	0,66 (0,53–0,81) RPSFT: 0,57 (0,45–0,70)	0,63 (0,52–0,76)	0,39 (0,33–0,47)
CHAARTED	Docetaxel vs. placebo	0,72 (0,59–0,89)	Não reportado	0,61 (0,52–0,73)
ENZAMET	Enzalutamida vs. placebo	0,67 (0,52–0,86)	Não reportado	0,40 (0,33–0,49)
GETUGAFU15	Docetaxel vs. placebo	0,88 (0,68–1,14)	0,69 (0,55–0,87)	Não reportado
LATITUDE	Abiraterona vs. placebo	0,66 (0,56–0,78)	0,47 (0,39–0,55)	Não reportado
PEACE-1	Abiraterona + docetaxel vs. docetaxel	0,75 (0,59–0,95)	0,50 (0,35–0,72)	0,38 (0,31–0,47)
STAMPEDE (docetaxel)	Docetaxel vs. placebo	0,81 (0,69–0,95)	0,69 (0,59–0,81)	0,66 (0,57–0,76)
STAMPEDE (abiraterona)	Abiraterona vs. placebo	0,61 (0,49–0,79)	Não reportado	0,31 (0,26–0,37)
TITAN	Apalutamida vs. placebo	0,65 (0,53–0,79) IPCW: 0,52 (0,42–0,64)	0,48 (0,39–0,60)	0,34 (0,29–0,41)

Fonte: elaboração própria. Legenda: SG: sobrevida global; SLPr: sobrevida livre de progressão; SLP: sobrevida livre de progressão radiológica;

Sobrevida Global (SG)

Os estudos CHAARTED, GETUGAFU15 e STAMPEDE foram combinados numa meta-análise direta, demonstrando eficácia superior do docetaxel + TPA quando comparado à TPA sozinha (HR 0,79; IC95% 0,71–0,89).

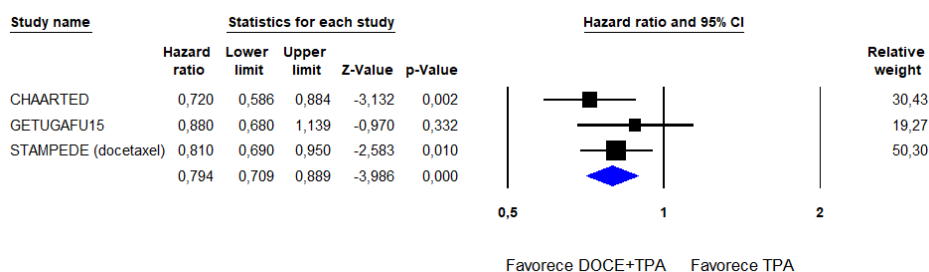


Figura A 1. Gráfico de floresta para a meta-análise direta dos estudos comparando DOCE+TPA versus TPA sozinha. Fonte: elaboração própria. Legenda: DOCE: quimioterapia com docetaxel; TPA: terapia de privação androgênica.

Os nove ECRs foram combinados numa meta-análise indireta para o desfecho de SG e a estrutura da rede está apresentada na figura a seguir.

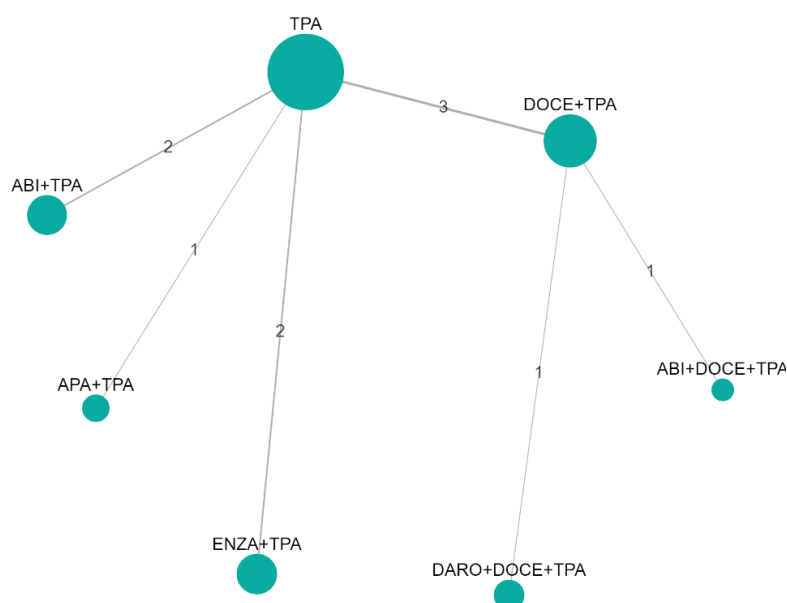


Figura A 2. Diagrama da meta-análise indireta de comparações de tratamento para o desfecho SG.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; DARO: darolutamida; DOCE: quimioterapia com docetaxel; ENZA: enzalutamida; TPA: terapia de privação androgênica.

Para avaliar a eficácia do docetaxel+TPA comparado à abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida, um gráfico de floresta foi elaborado.

Cabe destacar que após a análise interina do estudo TITAN (apalutamida *versus* placebo) o comitê independente de monitorização de dados e segurança recomendou por unanimidade a revelação do cegamento do estudo e a permissão de pacientes tratados com placebo sem progressão para receberem apalutamida em regime aberto. Dessa forma, após um acompanhamento mediano de 44,0 meses, 208 pacientes tratados com placebo (39,5%) passaram para apalutamida. Foram considerados os resultados da análise final de SG ajustado para cruzamento de pacientes de placebo para apalutamida usando a análise de sensibilidade *inverse probability censoring weighted* (IPCW).

Semelhantemente, após a análise primária, o estudo ARCHES foi aberto para permitir que pacientes aleatoriamente designados para placebo + TPA passassem para enzalutamida + TPA em uma fase de extensão aberta. Assim, 184 pacientes (31,9%) designados aleatoriamente para receber placebo + TPA permaneceram livres de progressão e consentiram em cruzar. Dessa forma, foram considerados os resultados da

análise final de SG ajustado para cruzamento de pacientes usando a análise de sensibilidade pelo método *rank-preserving structural failure time* (RPSFT).

O docetaxel combinado à TPA foi superior apenas na comparação com a TPA sozinha. Todas as intervenções foram superiores no desfecho de SG quando comparados ao docetaxel, apesar do IC95% *borderline* para a comparação com abiraterona + TPA, como pode ser observado na tabela a seguir.

Sobrevida livre de progressão

Oito estudos reportaram a sobrevida livre de progressão, e foram combinados numa meta-análise indireta para este desfecho, e a estrutura da rede está apresentada na figura a seguir.

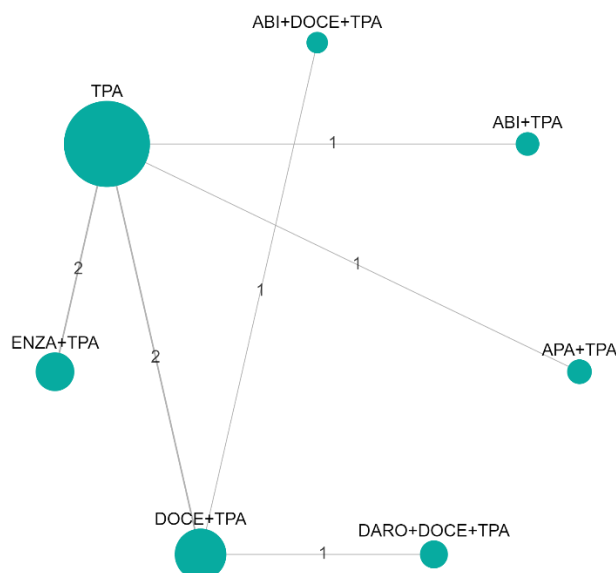


Figura A 3. Diagrama da meta-análise indireta de comparações de tratamento para o desfecho SLPr.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; DARO: darolutamida; DOCE: docetaxel; ENZA: enzalutamida; TPA: terapia de privação androgênica.

Tabela A 1. League table para o desfecho sobrevida global.

Tratamento	P-score	Comparações						
ABI+DOCE+TPA	0,62	ABI+DOCE+TPA	-	-	-	0,75 (0,59-0,95)	-	-
ABI+TPA	0,46	0,93 (0,69-1,25)	ABI+TPA	-	-	-	-	0,64 (0,56-0,74)
APA+TPA	0,87	1,15 (0,82-1,61)	0,99 (0,78-1,26)	APA+TPA	-	-	-	0,52 (0,42-0,64)
DARO+DOCE+TPA	0,91	1,10 (0,82-1,48)	1,19 (0,93-1,52)	1,21 (0,91-1,60)	DARO+DOCE+TPA	0,68 (0,57-0,81)	-	-
DOCE+TPA	0,17	-	0,81 (0,68-0,97)	0,82 (0,65-1,03)	-	DOCE+TPA	-	0,79 (0,71-0,89)
ENZA+TPA	0,57	0,97 (0,71-1,33)	1,05 (0,85-1,30)	0,85 (0,65-1,11)	0,88 (0,68-1,15)	1,30 (1,06-1,59)	ENZA+TPA	0,61 (0,52,0,72)
TPA	0,00	0,60 (0,46-0,78)	-	-	0,54 (0,44-0,66)	-	-	TPA

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas.

Legenda: ABI: abiraterona; APA: apalutamida; DARO: darolutamida; DOCE: docetaxel; ENZA: enzalutamida; TPA: terapia de privação androgênica.

Tabela A 2. League table para o desfecho sobrevida livre de progressão.

Tratamento	P-score	Comparações						
ABI+DOCE+TPA	0,88	ABI+DOCE+TPA	-	-	-	0,38 (0,31,0,47)	-	-
ABI+TPA	0,64	0,78 (0,58,1,05)	ABI+TPA	-	-	-	-	0,31 (0,26,0,37)
APA+TPA	0,53	0,71 (0,54,0,94)	0,91 (0,72,1,15)	APA+TPA	-	-	-	0,34 (0,29,0,39)
DARO+DOCE+TPA	0,94	1,06 (0,81,1,38)	1,35 (1,03,1,76)	1,48 (1,15,1,90)	DARO+DOCE+TPA	0,36 (0,30,0,43)	-	,
DOCE+TPA	0,17	-	0,49 (0,39,0,60)	0,53 (0,44,0,64)	-	DOCE+TPA	-	0,64 (0,57,0,71)
ENZA+TPA	0,35	0,62 (0,47,0,81)	0,79 (0,63,0,98)	0,86 (0,71,1,05)	0,58 (0,46,0,74)	1,62 (1,36,1,92)	ENZA+TPA	0,39 (0,35,0,45)
TPA	0,00	0,24 (0,19,0,31)	-	-	0,23 (0,19,0,28)	-	-	TPA

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas.

Legenda: ABI: abiraterona; APA: apalutamida; DARO: darolutamida; DOCE: docetaxel; ENZA: enzalutamida; TPA: terapia de privação androgênica.

Sobrevida Livre de Progressão radiológica (SLPr)

O estudo GETUGAFU15 foi o único que avaliou docetaxel + TPA comparado à TPA para o desfecho de SLPr (estimativa direta HR 0,69; IC95% 0,55-0,87) e, por isso, não foi realizada meta-análise direta para esta comparação.

Seis ECRs foram combinados numa meta-análise indireta para este desfecho, e a estrutura da rede está apresentada na figura a seguir.



Figura A 4. Diagrama da meta-análise indireta de comparações de tratamento para o desfecho SLPr.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; DOCE: docetaxel; ENZA: enzalutamida; TPA: terapia de privação androgênica.

Abiraterona em monoterapia ou associada ao docetaxel e apalutamida foram superiores no desfecho de SLPr quando comparados ao docetaxel, apesar do IC95% *borderline* para esta última comparação. O docetaxel foi superior à TPA sozinha e, não houve diferença significativa quando comparado à enzalutamida, como pode ser consultado na tabela a seguir.

Tabela A 3. League table para o desfecho sobrevida livre de progressão radiológica.

Tratamento	P-score	Comparação					
ABI+DOCE+TPA	0,96	ABI+DOCE+TPA	-	-	0,50 (0,35-0,72)	-	-
ABI+TPA	0,73	0,73 (0,46-1,16)	ABI+TPA	-	-	-	0,47 (0,40-0,56)
APA+TPA	0,70	0,72 (0,45-1,16)	0,98 (0,74-1,29)	APA+TPA	-	-	0,48 (0,39-0,60)
DOCE+TPA	0,26	-	0,68 (0,51-0,91)	0,70 (0,51-0,95)	DOCE+TPA	-	0,69 (0,55-0,87)
ENZA+TPA	0,36	-	0,75 (0,58-0,96)	0,76 (0,57-1,02)	1,10 (0,81-1,47)	ENZA+TPA	0,63 (0,52-0,76)
TPA	0,00	0,34 (0,23-0,53)	-	-	-	-	TPA

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; DARO: darolutamida; DOCE: docetaxel; ENZA: enzalutamida; TPA: terapia de privação androgênica.

Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS)

Três estudos (ARCHES, LATITUDE e TITAN) reportaram HR para o tempo até deterioração da QVRS pelo FACT-P, como pode ser observado na figura a seguir. Entretanto, este desfecho não foi reportado por nenhum dos estudos que avaliou docetaxel. Por isso, as análises da meta-análise indireta para este desfecho foram feitas comparando as intervenções à TPA sozinha.

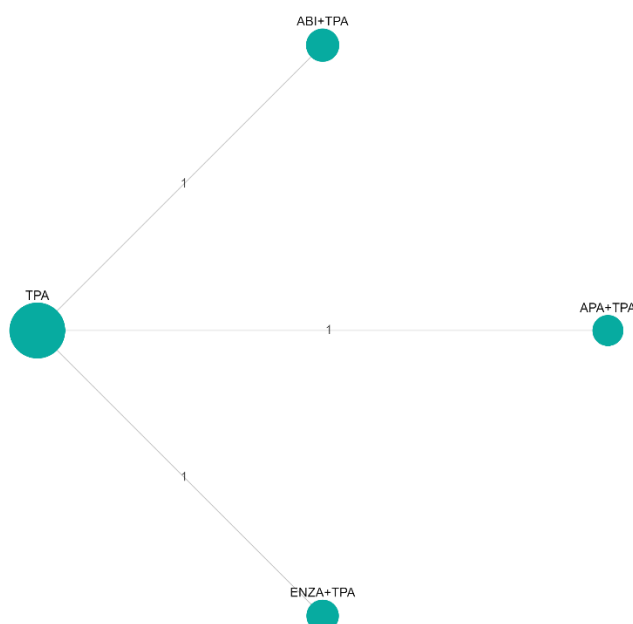


Figura A 5. Diagrama da meta-análise indireta de comparações de tratamento para deterioração da QVRS pelo FACT-P.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; ENZA: enzalutamida; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate*; TPA: terapia de privação androgênica.

A abiraterona apresentou superioridade quando comparada à TPA sozinha, porém com IC95% *borderline*. Não houve diferença significativa na deterioração da QVRS pelo FACT-P para a TPA sozinha quando comparado apalutamida e à enzalutamida, como pode ser observado na tabela a seguir.

Tabela A 4. League table para tempo até deterioração da QVRS pelo FACT-P.

Tratamento	P-scores	Comparações			
ABI+TPA	0,93	ABI+TPA	-	-	0,85 (0,73-0,98)
APA+TPA	0,26	0,83 (0,66-1,05)	APA+TPA	-	1,02 (0,85-1,22)
ENZA+TPA	0,50	0,89 (0,71-1,11)	1,06 (0,83-1,36)	ENZA+TPA	0,96 (0,81-1,14)
TPA	0,31	-	-	-	TPA

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; ENZA: enzalutamida; TPA: terapia de privação androgênica.

Eventos Adversos de Grau ≥ 3

A taxa de eventos adversos grau ≥3 para os sete estudos que reportaram este desfecho está descrita na tabela a seguir.

Tabela A 5. Ocorrência de eventos adversos grau ≥3.

Estudo	Comparação	EAs no grupo intervenção, n/N (%)	EAs no grupo controle, n/N (%)
ARASENS	DARO+DOCE+TPA vs DOCE+TPA	458/652 (70,2)	439/650 (67,5)
ARCHES	ENZA+TPA vs TPA	254/572 (44,4)	172/574 (30,0)
ENZAMET	ENZA+TPA vs NSAA+TPA	321/563 (57,0)	241/558 (43,2)
LATITUDE	ABI+TPA vs TPA	447/597 (74,9)	311/602 (51,7)
PEACE-1	ABI+DOCE+TPA vs DOCE+TPA	181/350 (51,7)	179/753 (23,8)
STAMPEDE	DOCE+TPA vs TPA	141/333 (42,3)	179/753 (23,8)
TITAN	APA+TPA vs TPA	231/524 (44,1)	231/527 (43,8)

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; DARO: darolutamida; DOCE: docetaxel; ENZA: enzalutamida; APA: apalutamida; TPA: terapia de privação androgênica.

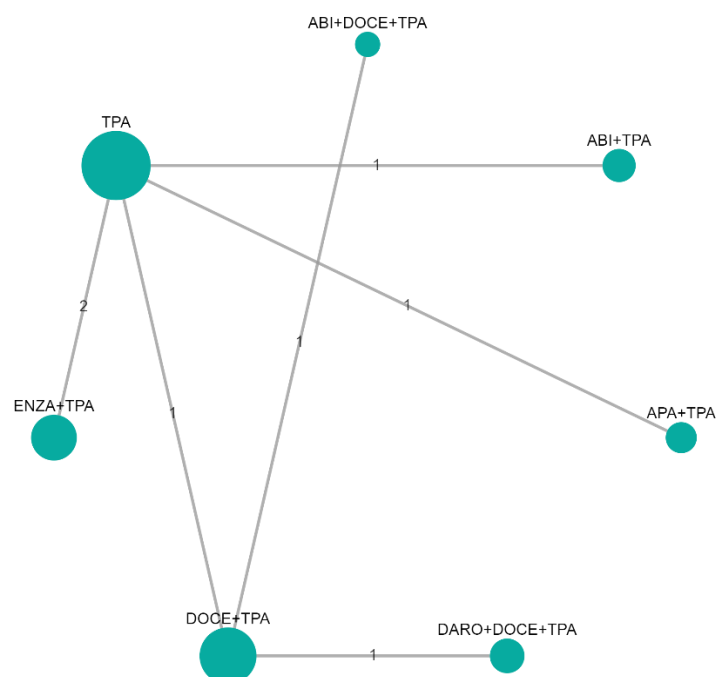


Figura A 6. Diagrama da meta-análise indireta de comparações de tratamento para eventos adversos grau ≥ 3 .

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; DARO: darolutamida; DOCE: docetaxel; ENZA: enzalutamida; TPA: terapia de privação androgênica.

As análises indiretas demonstraram que o docetaxel apresenta pior perfil de segurança nas comparações com TPA sozinha, apalutamida e enzalutamida. Quando comparado às terapias abiraterona e darolutamida + docetaxel, não foram identificadas diferenças significantes para o perfil de segurança do docetaxel, como pode ser observado na tabela a seguir.

Tabela A 6. League table para eventos adversos grau ≥3.

Tratamento	p-score	Comparações						
ABI+DOCE+TPA	0,01	ABI+DOCE+TPA	-	-	-	1,21 (1,04-1,41)	-	-
ABI+TPA	0,54	1,49 (1,13-1,96)	ABI+TPA	-	-	-	-	1,45 (1,28-1,64)
APA+TPA	0,91	2,14 (1,59-2,88)	1,44 (1,18-1,76)	APA+TPA	-	-	-	1,01 (0,86-1,18)
DARO+DOCE+TPA	0,20	1,16 (0,96-1,40)	0,78 (0,61-1,01)	0,54 (0,41-0,71)	DARO+DOCE+TPA	1,04 (0,93-1,16)	-	-
DOCE+TPA	0,30	-	0,81 (0,65-1,02)	0,56 (0,44-0,73)	-	DOCE+TPA	-	1,78 (1,46-2,17)
ENZA+TPA	0,61	1,56 (1,19-2,05)	1,05 (0,89-1,24)	0,73 (0,60-0,88)	1,34 (1,04-1,72)	1,29 (1,03-1,61)	ENZA+TPA	1,38 (1,24-1,55)
TPA	0,92	2,15 (1,68-2,76)	-	-	1,85 (1,48-2,32)	-	-	TPA

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; DARO: darolutamida; DOCE: docetaxel; ENZA: enzalutamida; TPA: terapia de privação androgênica.

APÊNDICE 6 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Os estudos CHARTED e ARASENS não esclareceram sobre o processo de randomização, portanto, avaliados com algumas preocupações para os desfechos de SG e SLPr. Os demais estudos (ARCHES, ENZAMET, GETUGAFU15, LATITUDE, PEACE-1, STAMPEDE e TITAN) apresentaram baixo risco de viés.

Quadro A 5. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados - RoB 2.0.

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Risco global
ARASENS	SG	?	+	+	+	+	?
ARASENS	SLP-rad	?	+	+	+	+	?
ARCHES	SG	+	+	+	+	+	+
ARCHES	SLP-rad	+	+	+	+	+	+
CHARTED	SG	?	+	+	+	+	?
ENZAMET	SG	+	+	+	+	+	+
GETUGAFU15	SG	+	+	+	+	+	+
GETUGAFU15	SLP-rad	+	+	+	+	+	+
LATITUDE	SG	+	+	+	+	+	+
LATITUDE	SLP-rad	+	+	+	+	+	+
PEACE-1	SG	+	+	+	+	+	+
PEACE-1	SLP-rad	+	+	+	+	+	+
STAMPEDE	SG	+	+	+	+	+	+
STAMPEDE	SLP-rad	+	+	+	+	+	+
TITAN	SG	+	+	+	+	+	+
TITAN	SLP-rad	+	+	+	+	+	+

Fonte: elaboração própria

Legenda: D1: domínio 1 (randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados de resultados faltantes); D4: domínio 4 (medidas do desfecho); D5: domínio 5 (reporte de desfechos seletivos); EA: eventos adversos; SG: sobrevida global; SLM: sobrevida livre de metástase; SLP: sobrevida livre de progressão.



, baixo risco;



Algumas preocupações (*some concerns*);



alto risco

APÊNDICE 7- Custos das análises econômica

Quadro A 6. Composição dos custos utilizados na ACE/ACU e AIO.

Item de custo	% de uso	Quantidade/ frequência	Custo unitário	Custo mensal	Referência
Custo das intervenções e eventos adversos (ACE e AIO)					
Docetaxel 20 MG/ML	100%	1 por ciclo (total 6 ciclos)	R\$ 1.062,65	R\$ 1.062,65 (por ciclo)	Assumido o custo da quimioterapia para CPRC
Eventos adversos do Docetaxel 1	42,3%	4,00	R\$ 45,93	R\$31,00	Sigtap 03.04.10.001-3; STAMPEDE
Abiraterona 250 mg (4 comp)	100%	120,00 comp	R\$ 5,80 / comp	R\$ 696,00	Menor preço BPS
Prednisona 5 mg	100%	30,00 comp	R\$ 0,001 / comp	R\$0,02	Menor preço BPS
Eventos adversos da Abiraterona 1	74,90%	4,00	R\$ 45,93	R\$34,40	Sigtap 03.04.10.001-3; LATITUDE
Apalutamida 240 mg (4 de 60mg)	100%	120,00 comp	R\$ 71,46 / comp	R\$8.575,20	Menor preço BPS
Eventos adversos da Apalutamida 1	44,10%	4,00	R\$ 45,93	R\$31,00	Sigtap 03.04.10.001-3; TITAN
Darolutamida 300 mg (2 comp)	100%	60,00 comp	R\$ 75,47 / comp	R\$ 4.528,20	Menor preço BPS
Eventos adversos da Darolutamida 1	70,20%	4,00	R\$ 45,93	R\$31,00	Sigtap 03.04.10.001-3; ARASENS
Enzalutamida 160 mg (4 cap de 40mg)	100%	120 comp	R\$ 59,00 / comp	R\$7.080,00	Menor preço BPS
Eventos adversos da Enzalutamida 1	44,40%	4,00	R\$ 45,93	R\$31,00	Sigtap 03.04.10.001-3; ARCHES
Custo da TPA (total R\$ 395,15 por mês)					
Orquiectomia (subcapsular bilateral)	10%	Unitário	R\$ 433,62	R\$43,36	Sigtap 04.09.04.014-2
Gosserrelina 3,6 mg injetável (por seringa preenchida)	15%	Mensal	R\$ 408,39	R\$61,26	Menor preço BPS
Gosserrelina 10,8 mg injetável (por seringa preenchida)	15%	Trimestral	R\$ 887,14	R\$44,36	Menor preço BPS
Leuprorrelina 3,75 mg injetável (por frasco-ampola)	15%	Mensal	R\$ 203,14	R\$30,47	Menor preço BPS
Leuprorrelina 11,25 mg injetável (por frasco-ampola)	15%	Trimestral	R\$ 1.175,71	R\$58,79	Menor preço BPS
Triptorrelina 3,75mg injetável (por frasco-ampola)	15%	Mensal	R\$ 310,00	R\$46,50	Menor preço BPS

Triptorelina 11,25mg injetável (por frasco-ampola)	15%	Trimestral	R\$ 1.096,61	R\$54,83	Menor preço BPS
Custo da radioterapia (total R\$195,70 por mês)					
Radioterapia de próstata	50%	1,0	R\$ 5.838,00	R\$2.919,00	Sigtap 03.04.01.045-6
Custo de monitoramento no estado pré-progressão (total R\$ R\$195,70 por mês)					
Consulta médica em atenção especializada	100%	Mensal	R\$ 10,00	R\$10,00	Sigtap 03.01.01.007-2
Dosagem de PSA	100%	Mensal	R\$ 16,42	R\$16,42	Sigtap 02.02.03.010-5
Dosagem de testosterona	100%	Mensal	R\$ 10,43	R\$10,43	Sigtap 02.02.06.034-9
Dosagem de testosterona livre	100%	Mensal	R\$ 13,11	R\$13,11	Sigtap 02.02.06.035-7
TC pelve/bacia/abdomen inferior	100%	Semestral	R\$ 138,63	R\$23,11	Sigtap 02.06.03.003-7
TC abdomen superior	100%	Semestral	R\$ 139,63	R\$23,27	Sigtap 02.06.03.001-0
TC tórax	100%	Semestral	R\$ 136,41	R\$22,74	Sigtap 02.06.02.003-1
Angiorressonância cerebral	100%	Semestral	R\$ 268,75	R\$44,79	Sigtap 02.07.01.001-3
Cintilografia óssea	100%	Semestral	R\$ 190,99	R\$31,83	Sigtap 02.08.05.003-5
Custo do estado de pós-progressão (total R\$ 713,30 por mês)					
Quimioterapia do adenocarcinoma de próstata resistente à hormonioterapia	100%	6 ciclos	R\$ 1.062,65	R\$ 531,33	Sigtap 03.04.02.008-7
Consulta médica em atenção especializada	100%	Mensal	R\$ 10,00	R\$10,00	Sigtap 03.01.01.007-2
Dosagem de PSA	100%	Trimestral	R\$ 16,42	R\$ 5,47	Sigtap 02.02.03.010-5
Dosagem de testosterona	100%	Trimestral	R\$ 10,43	R\$ 3,48	Sigtap 02.02.06.034-9
Dosagem de testosterona livre	100%	Trimestral	R\$ 13,11	R\$ 4,33	Sigtap 02.02.06.035-7
TC pelve/bacia/abdomen inferior	100%	Semestral	R\$ 138,63	R\$ 23,11	Sigtap 02.06.03.003-7
TC abdomen superior	100%	Semestral	R\$ 139,63	R\$ 23,27	Sigtap 02.06.03.001-0
TC tórax	100%	Semestral	R\$ 136,41	R\$ 22,74	Sigtap 02.06.02.003-1
Angiorressonância cerebral	100%	Semestral	R\$ 268,75	R\$ 44,79	Sigtap 02.07.01.001-3
Cintilografia óssea	100%	Semestral	R\$ 268,75	R\$ 44,79	Sigtap 02.08.05.003-5

Fonte: elaboração própria.

¹ Eventos adversos grau ≥ 3 : tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico; aplicados apenas no primeiro ciclo do modelo. O custo com eventos adversos não foi considerado na AIO.

APÊNDICE 8 – Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida

Quadro A 7. Parâmetros de extrapolação das curvas de SG e SLP.

Distribuição	Parâmetro	Estimate	Std.Error
Sobrevida Global – Docetaxel + TPA (STAMPEDE)			
Exponential	lambda	0,012136825	0,000143054
Weibull	lambda	0,005127587	0,000290369
Weibull	gama	1,207761608	0,013514491
Log-logistic	alfa	0,001546275	0,000166593
Log-logistic	gama	1,606975794	0,026338707
Gompertz	alfa	0,006938322	0,000448369
Gompertz	beta	0,009471384	0,000169751
Lognormal	μ	1,998992253	0,009296232
Lognormal	σ	1,012184387	0,008297653
Generalized Gamma	σ	0,830167453	0,028149924
Generalized Gamma	μ	4,363759993	0,028759554
Generalized Gamma	Q	0,992258889	0,096224258
Sobrevida Livre de Progressão Radiológica – Docetaxel + TPA (STAMPEDE)			
Exponential	lambda	0,016504625	0,000230754
Weibull	lambda	0,02857219	0,002178979
Weibull	gama	0,860633612	0,019217242
Log-logistic	alfa	0,012851283	0,00074733
Log-logistic	gama	1,191360517	0,015146848
Gompertz	alfa	-0,00891907	0,00076086
Gompertz	beta	0,021071354	0,000443888
Lognormal	μ	1,682049258	0,005944951
Lognormal	σ	1,170982414	0,005940931
Generalized Gamma	σ	1,371157884	0,015055358
Generalized Gamma	μ	3,652207669	0,053586588
Generalized Gamma	Q	0,001	0,105053232

Fonte: elaboração própria

Quadro A 8. Parâmetros AIC/BIC para ajuste das curvas de extrapolação de SG e SLP.

Ajuste	AIC	BIC
Sobrevida Global – Docetaxel + TPA (STAMPEDE)		
Exponential	-306	-301
Weibull	-421	-414
Gompertz	-410	-403
Sobrevida Livre de Progressão Radiológica – Docetaxel + TPA (STAMPEDE)		
Exponential	-269	-265
Weibull	-307	-301
Gompertz	-353	-346

Fonte: elaboração própria

APÊNDICE 9 – Curvas de extrapolação para avaliação econômica

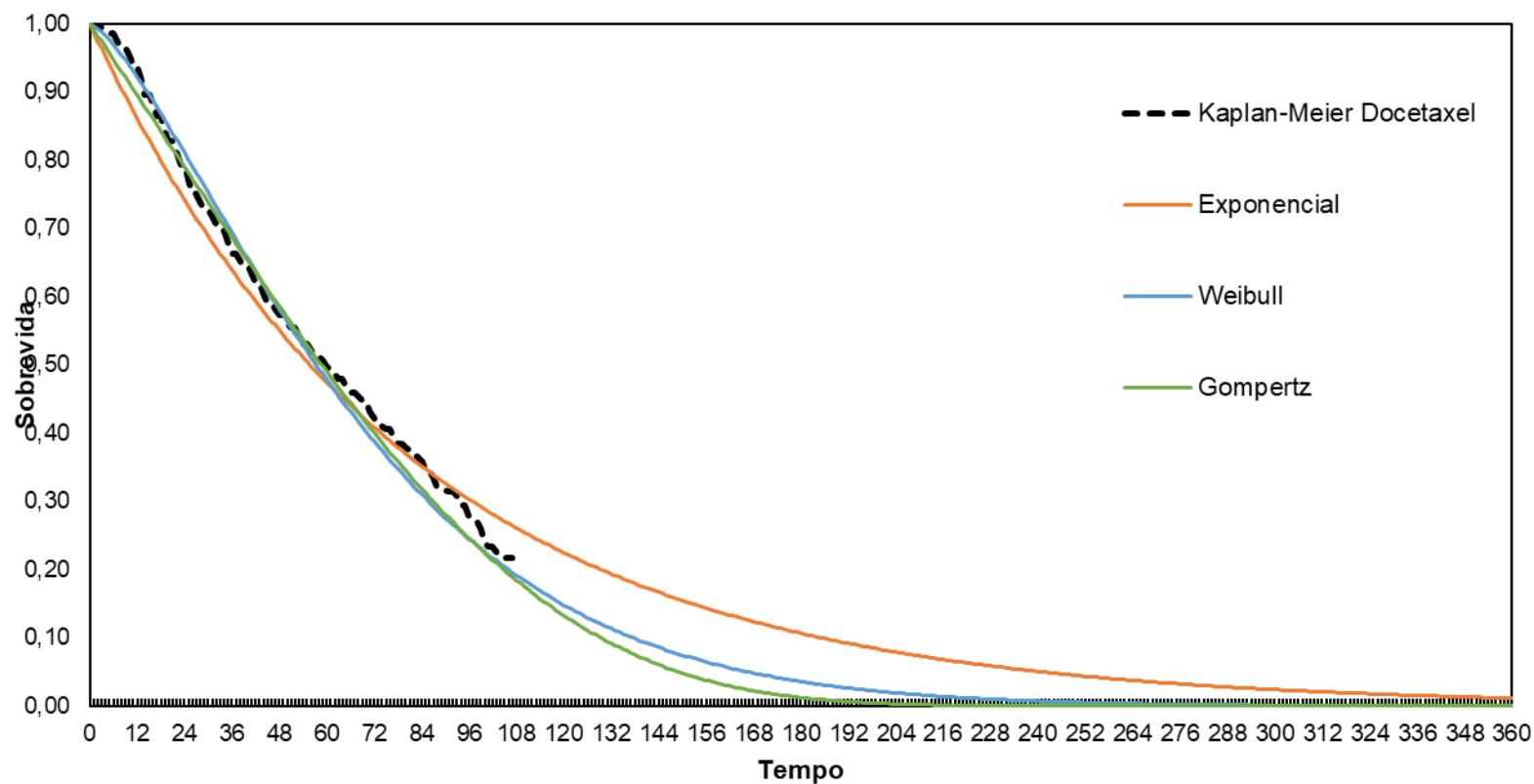


Figura A 7. Extrapolações da curva de sobrevida global do docetaxel (inspeção visual).

Fonte: elaboração própria

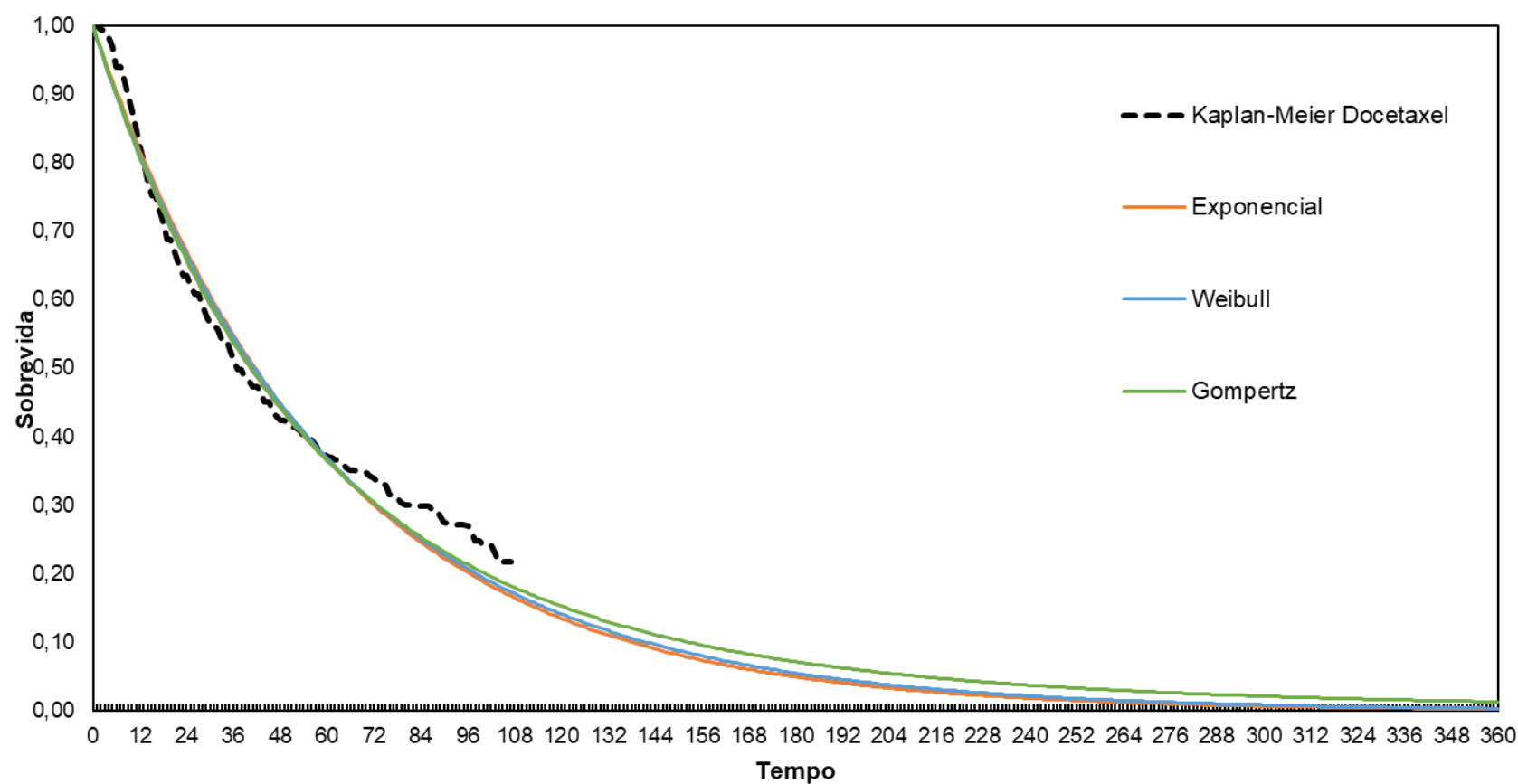


Figura A 8. Extrapolações da curva de sobrevida livre de progressão do docetaxel (inspeção visual)

Fonte: elaboração própria

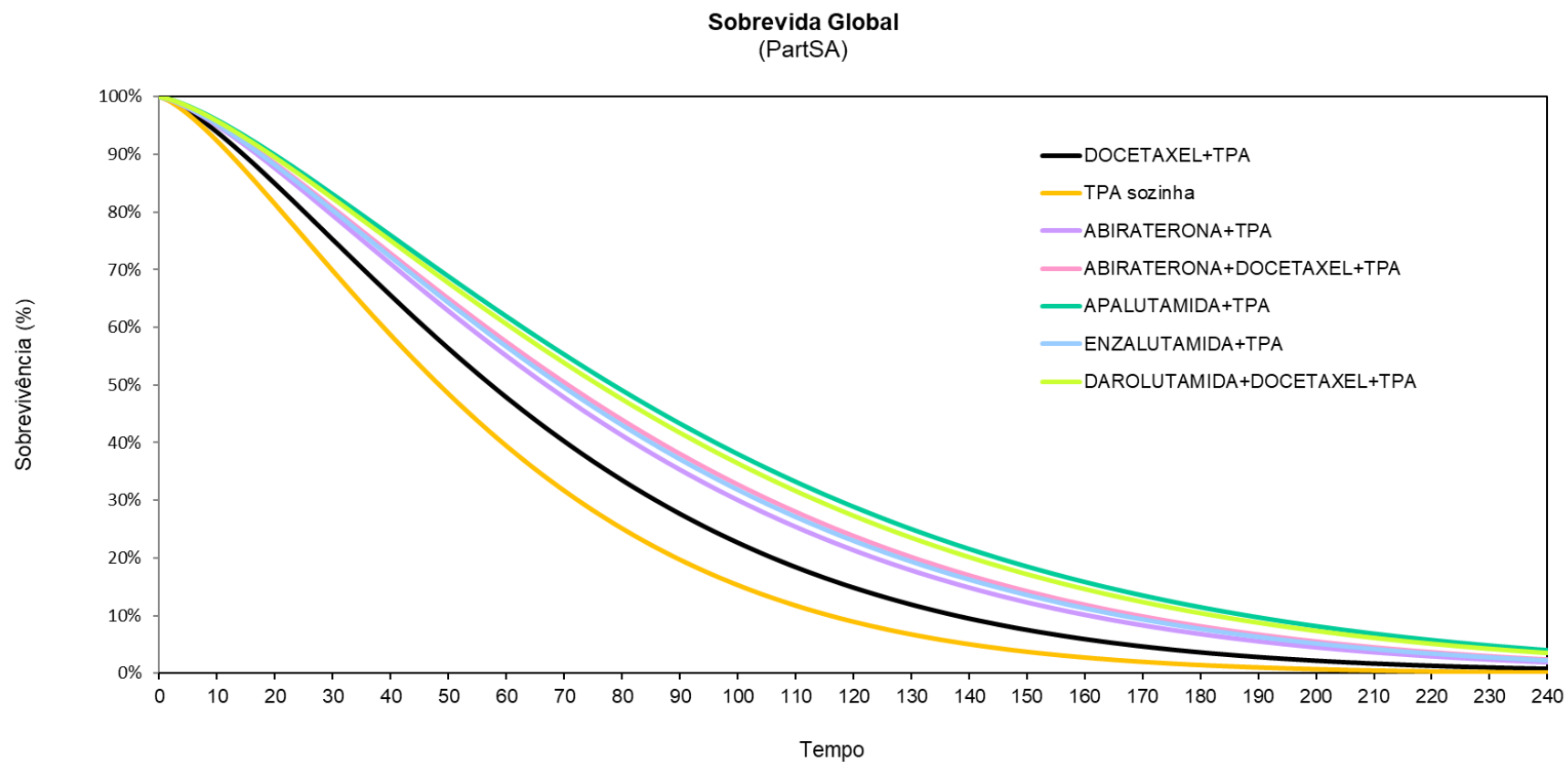


Figura A 9. Curvas de sobrevida global (weibull) ajustadas pelo HR da meta-análise indireta

Fonte: elaboração própria

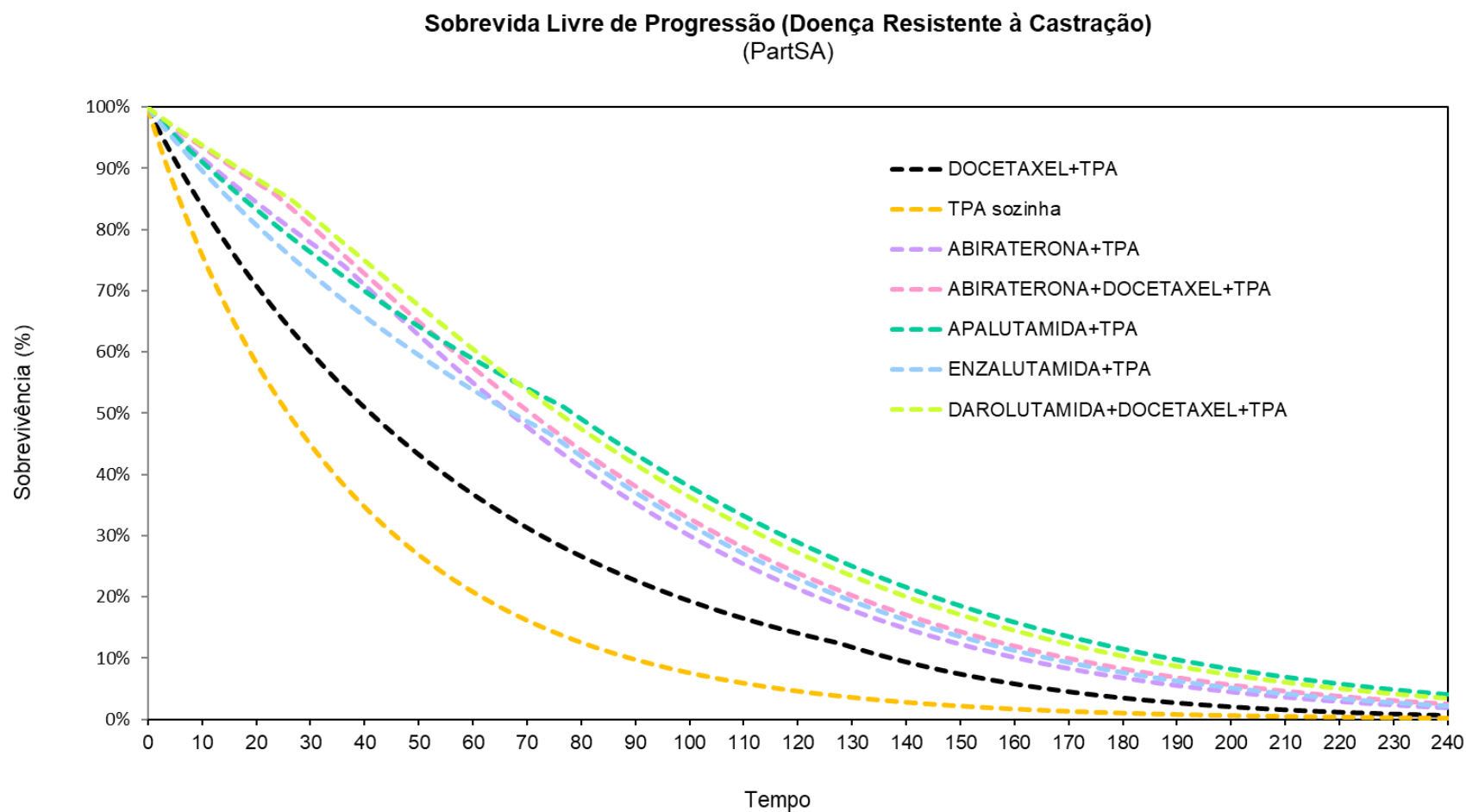


Figura A 10. Curvas de sobrevida livre de progressão (weibull) ajustadas pelo HR da meta-análise indireta.

Fonte: elaboração própria

APÊNDICE 10 – Análises de sensibilidade da avaliação econômica

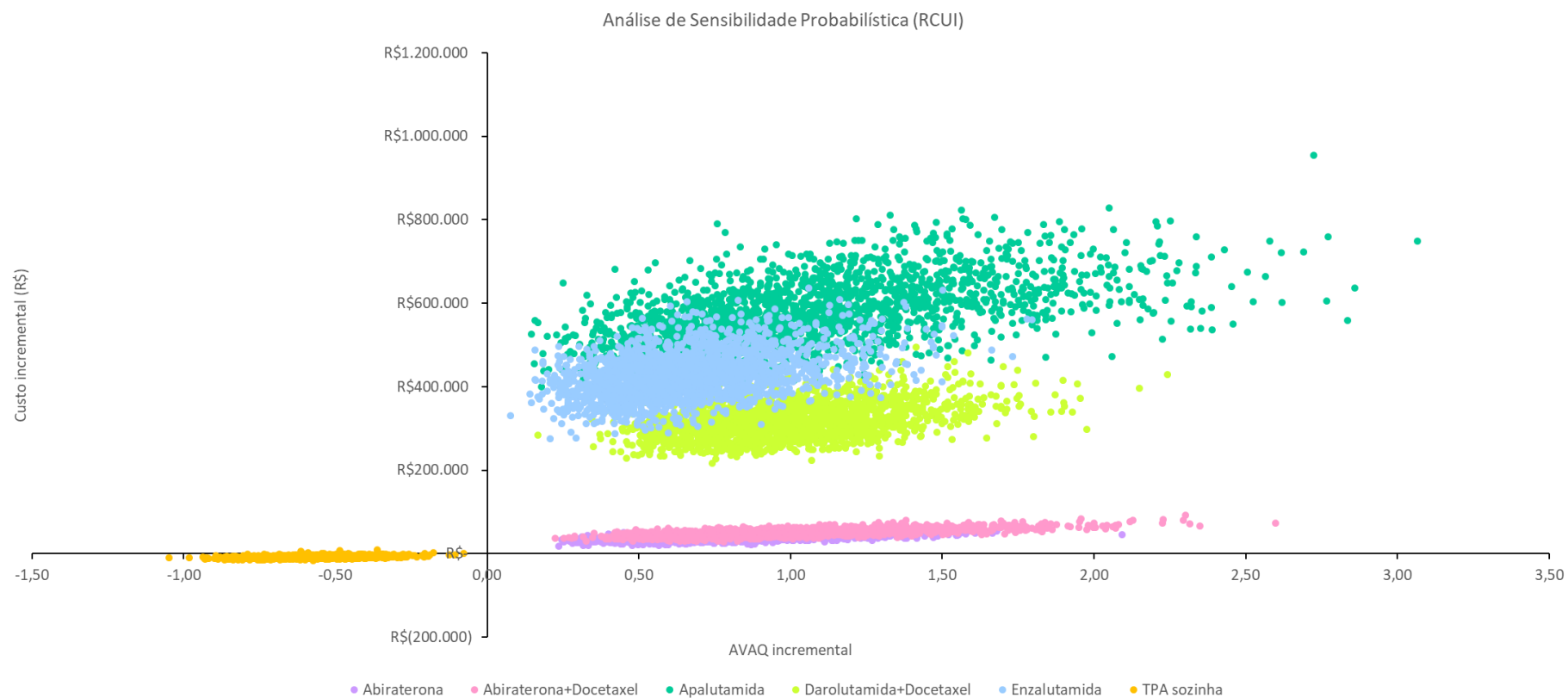


Figura A 11. Análise de Sensibilidade Probabilística para o caso base.

Fonte: elaboração própria.

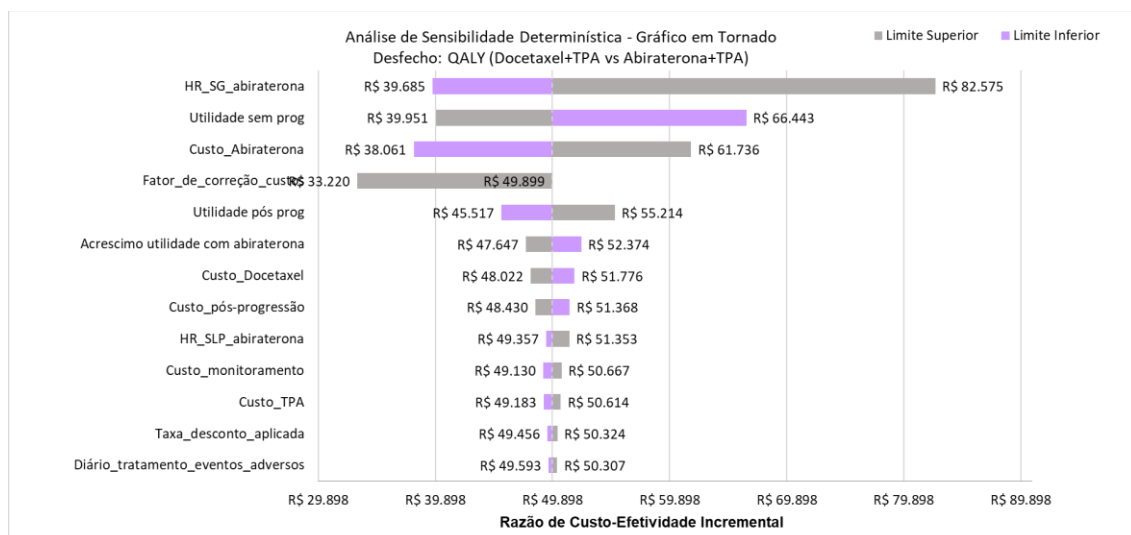


Figura A 12. Análise de Sensibilidade Determinística para a comparação de docetaxel + TPA versus abiraterona + TPA.

Fonte: elaboração própria.

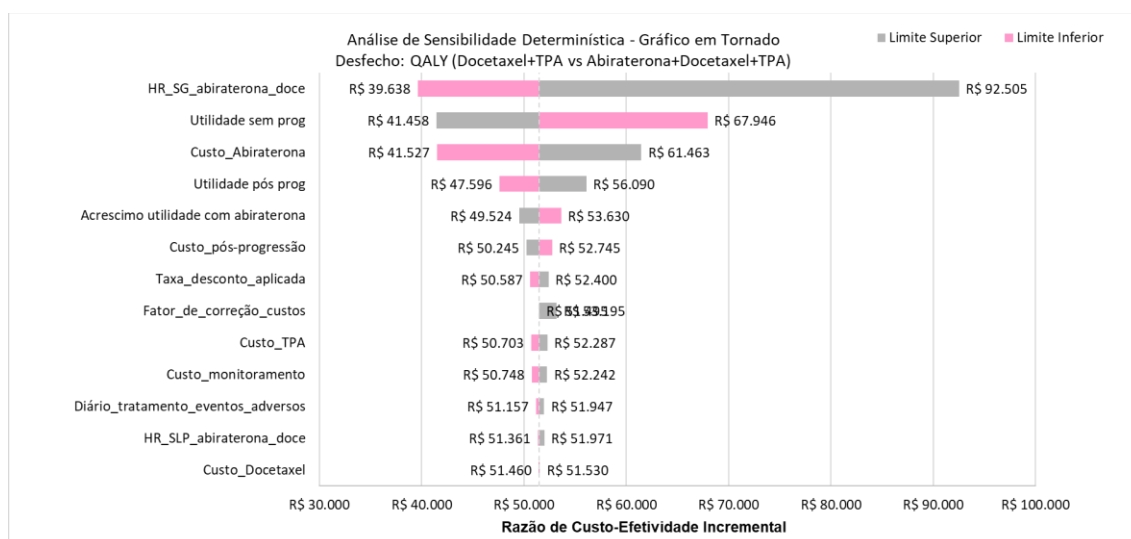


Figura A 13. Análise de Sensibilidade Determinística para a comparação de docetaxel + TPA versus abiraterona + docetaxel + TPA.

Fonte: elaboração própria.

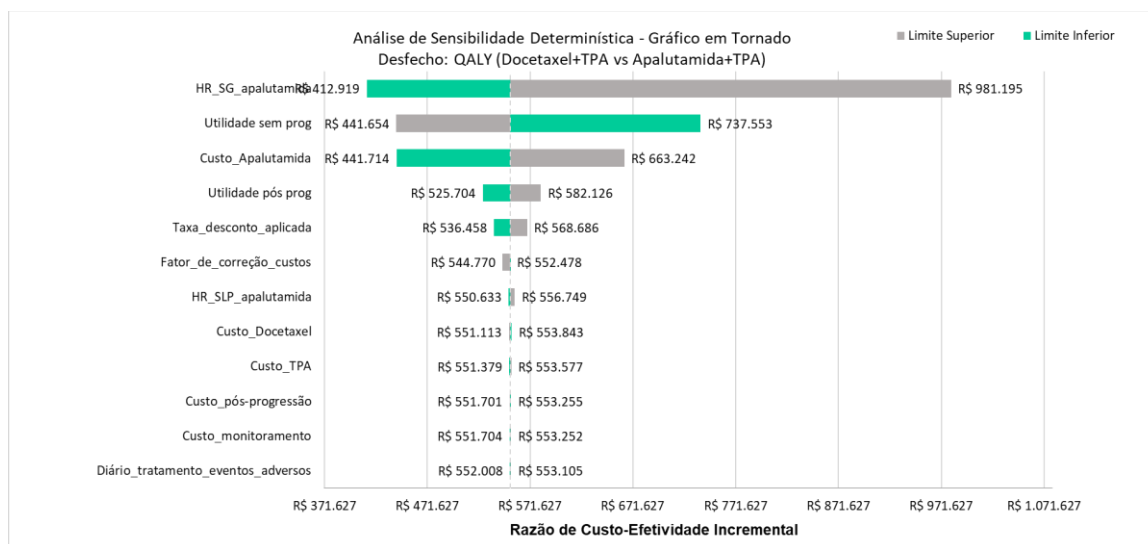


Figura A 14. Análise de Sensibilidade Determinística para a comparação de docetaxel + TPA versus apalutamida + TPA.

Fonte: elaboração própria.

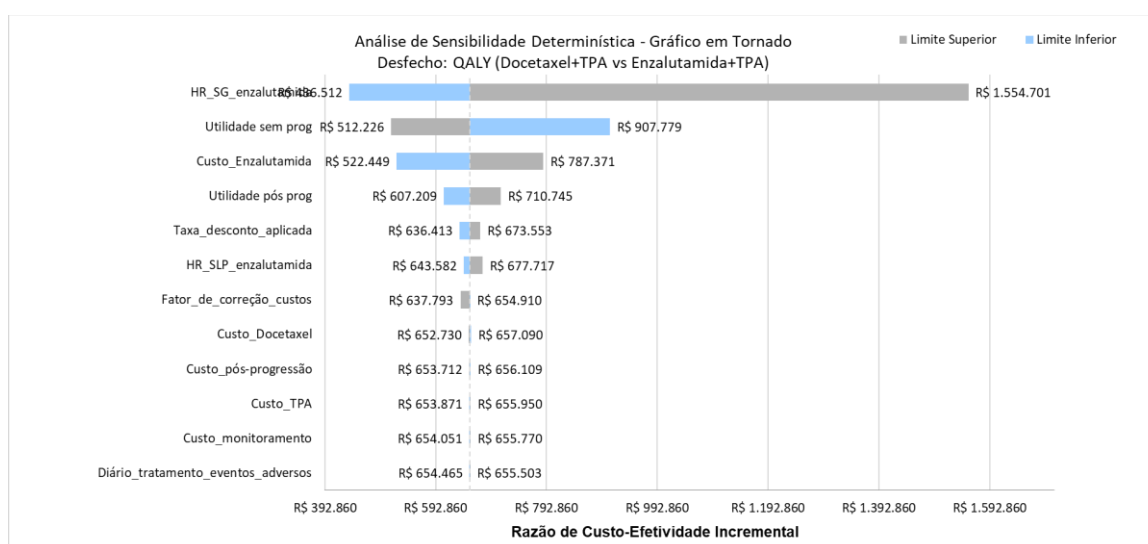


Figura A 15. Análise de Sensibilidade Determinística para a comparação de docetaxel + TPA versus enzalutamida + TPA.

Fonte: elaboração própria.

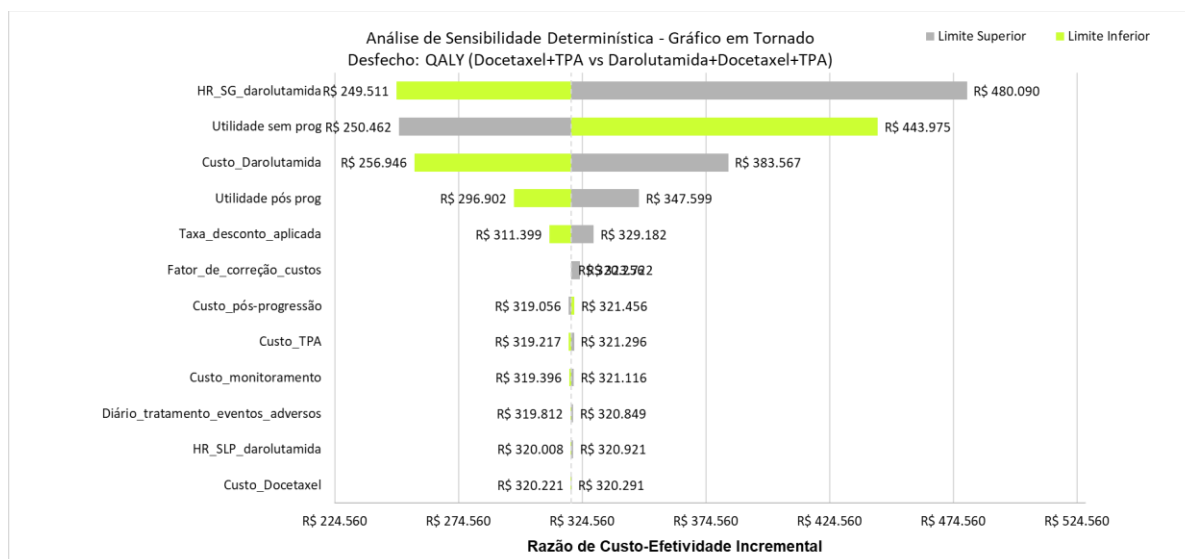


Figura A 16. Análise de Sensibilidade Determinística para a comparação de docetaxel + TPA versus darolutamida + docetaxel + TPA.

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 11 – Resultados complementares para o impacto orçamentário

Cenário atual TPA 100% vs. cenário alternativo docetaxel 100%

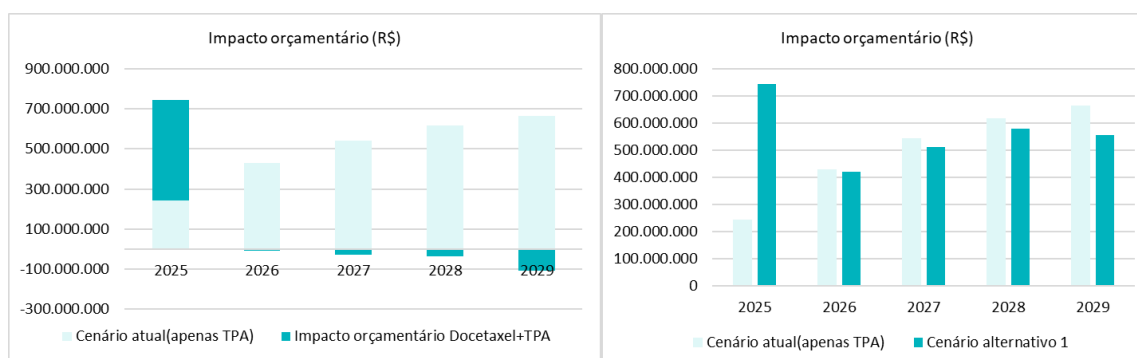


Figura A 17. AIO: cenário com TPA sozinha (100% de market share em todos os anos) e um cenário com docetaxel + TPA (100% de market share em todos os anos) considerando custos de aquisição e acompanhamento.

Fonte: elaboração própria

Tabela A 7. IO para cenário com TPA sozinha (100% de market share em todos os anos) e um cenário com docetaxel + TPA (100% de market share em todos os anos) considerando custos de aquisição e acompanhamento.

Intervenção	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Cenário atual(apenas TPA)						
TPA	244.052.946	428.571.906	542.763.482	616.853.544	664.242.248	2.496.484.127
Docetaxel+TPA	0	0	0	0	0	0
Total	244.052.946	428.571.906	542.763.482	616.853.544	664.242.248	2.496.484.127
Cenário alternativo 1						
TPA	0	0	0	0	0	0
Docetaxel+TPA	742.535.529	421.712.146	513.083.991	580.744.652	555.098.682	2.813.175.001
Total	742.535.529	421.712.146	513.083.991	580.744.652	555.098.682	2.813.175.001
IO Doce+TPA	498.482.583	-6.859.760	-29.679.491	-36.108.892	-109.143.567	316.690.873

Fonte: elaboração própria

Cenário atual docetaxel+TPA vs. cenário alternativo com todas as intervenções

Tabela A 8. Market share estimado para o cenário com todas as tecnologias incorporadas.

Cenário atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Docetaxel+TPA	20,0%	40,0%	60,0%	80,0%	100,0%
Abiraterona+TPA	20,0%	40,0%	60,0%	80,0%	100,0%
Abiraterona+Docetaxel+TPA	20,0%	40,0%	60,0%	80,0%	100,0%
Apalutamida+TPA	20,0%	40,0%	60,0%	80,0%	100,0%
Da rolutamida+Docetaxel+TPA	20,0%	40,0%	60,0%	80,0%	100,0%
Enzalutamida+TPA	20,0%	40,0%	60,0%	80,0%	100,0%
Cenário alternativo 7	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Docetaxel+TPA	90,0%	80,0%	70,0%	60,0%	50,0%
Abiraterona+TPA	2,0%	4,0%	6,0%	8,0%	10,0%
Abiraterona+Docetaxel+TPA	2,0%	4,0%	6,0%	8,0%	10,0%
Apalutamida+TPA	2,0%	4,0%	6,0%	8,0%	10,0%
Da rolutamida+Docetaxel+TPA	2,0%	4,0%	6,0%	8,0%	10,0%
Enzalutamida+TPA	2,0%	4,0%	6,0%	8,0%	10,0%

Fonte: elaboração própria

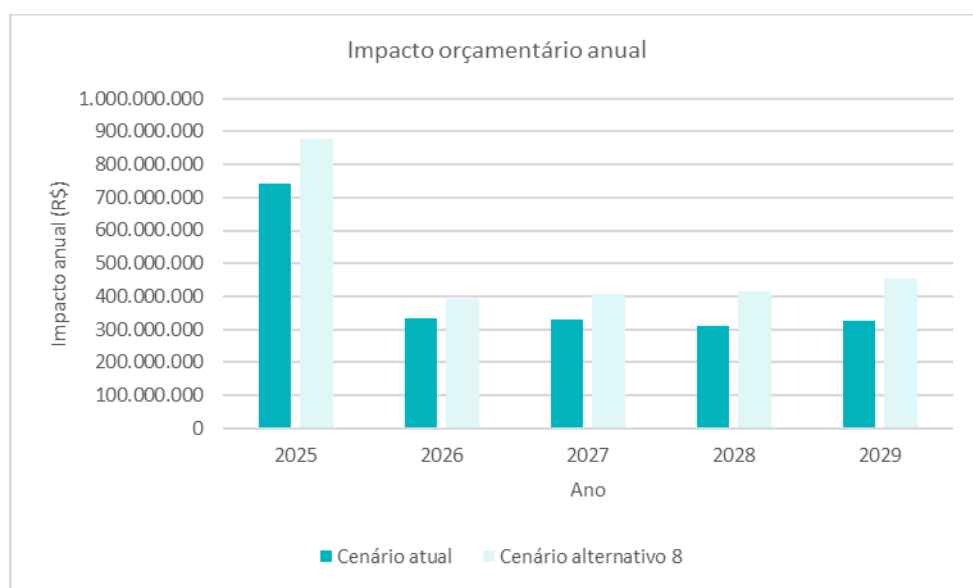


Figura A 18. Análise de impacto orçamentário – cenário atual versus cenário 7 (todas as tecnologias)

Fonte: elaboração própria

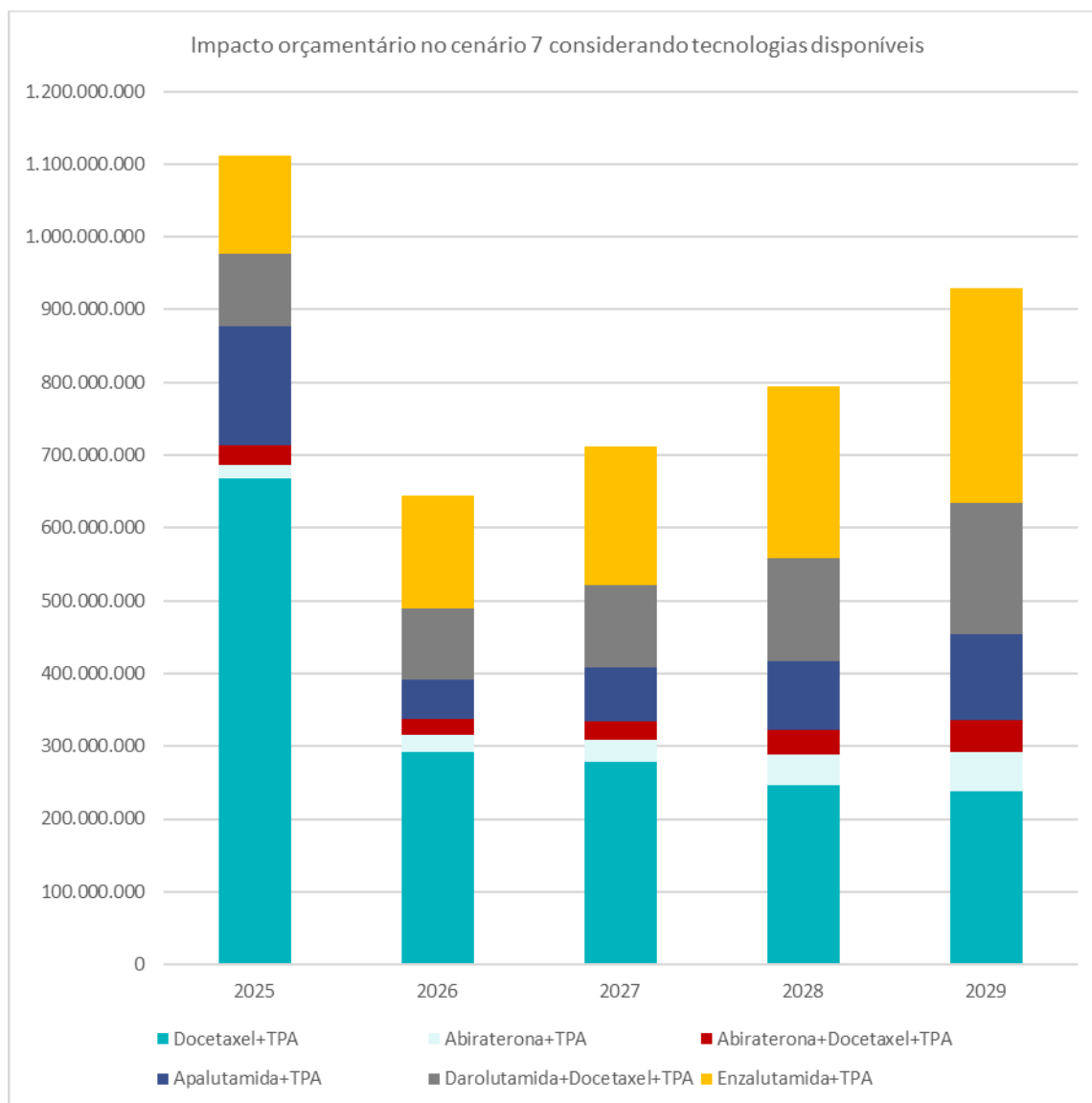


Figura A 19. Impacto orçamentário no cenário proposto 7 – custo por tecnologia disponível no cenário.

Fonte: elaboração própria

APÊNDICE 12 – Resultados das análises de sensibilidade de impacto orçamentário

Cenário 1 – Incorporação da abiraterona, considerando custos de aquisição, monitoramento e acompanhamento, com market share conservador (10% ao ano)

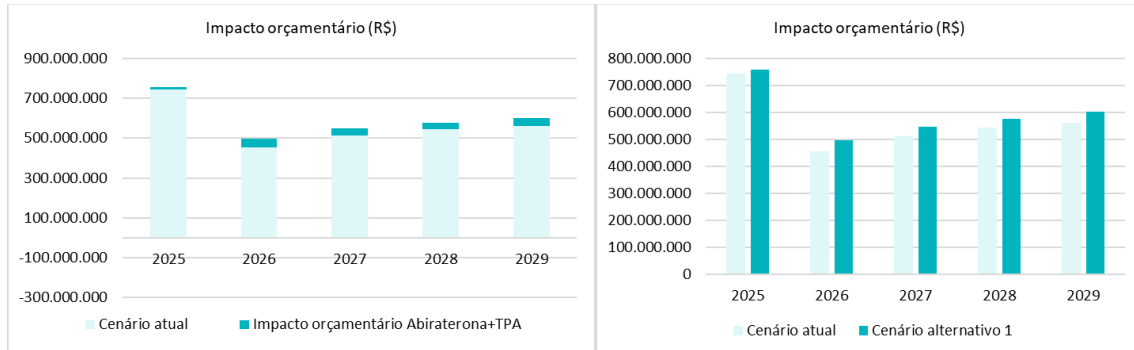


Figura A 20. Análise de impacto orçamentário para incorporação da abiraterona + TPA

Fonte: elaboração própria

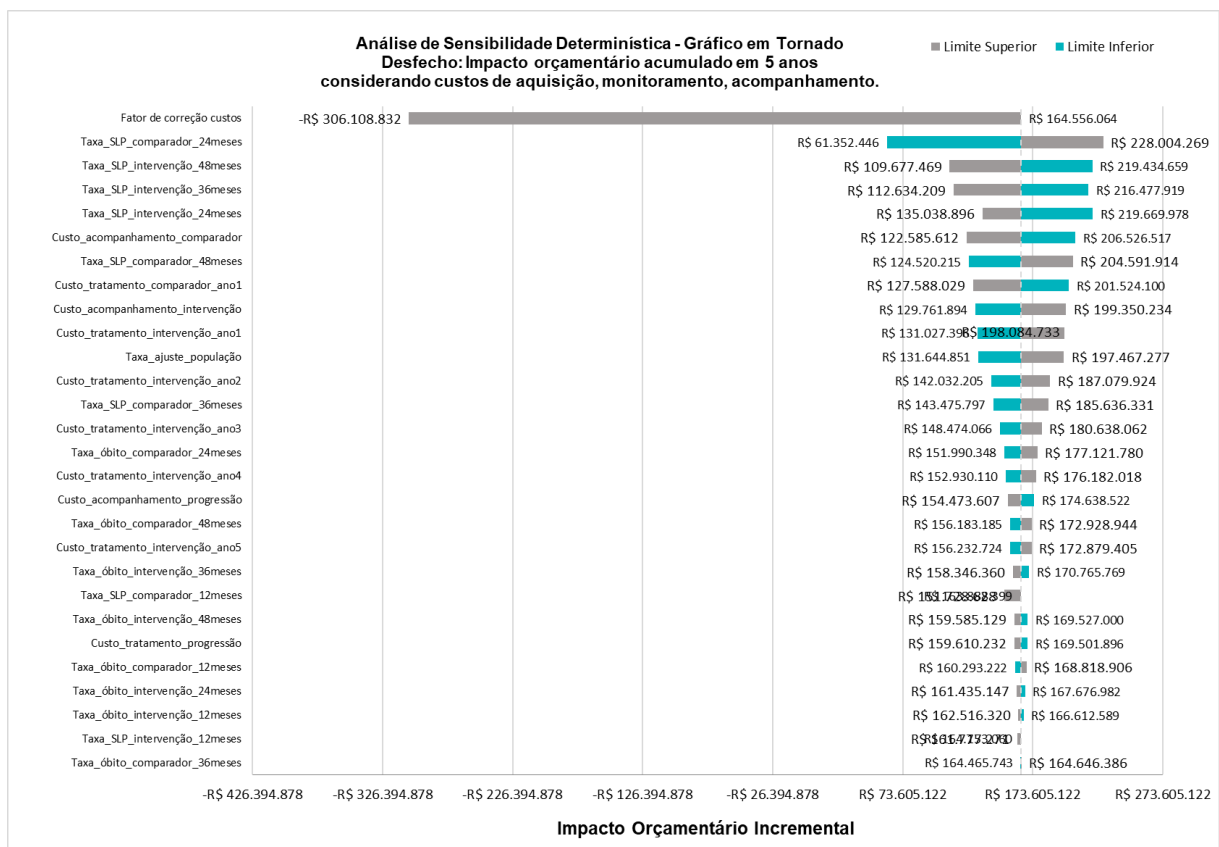


Figura A 21. Gráfico de tornado da AIO para incorporação da abiraterona + TPA

Fonte: elaboração própria

Cenário 2 – Incorporação da abiraterona + docetaxel, considerando custos de aquisição, monitoramento e acompanhamento, com market share conservador (10% ao ano)

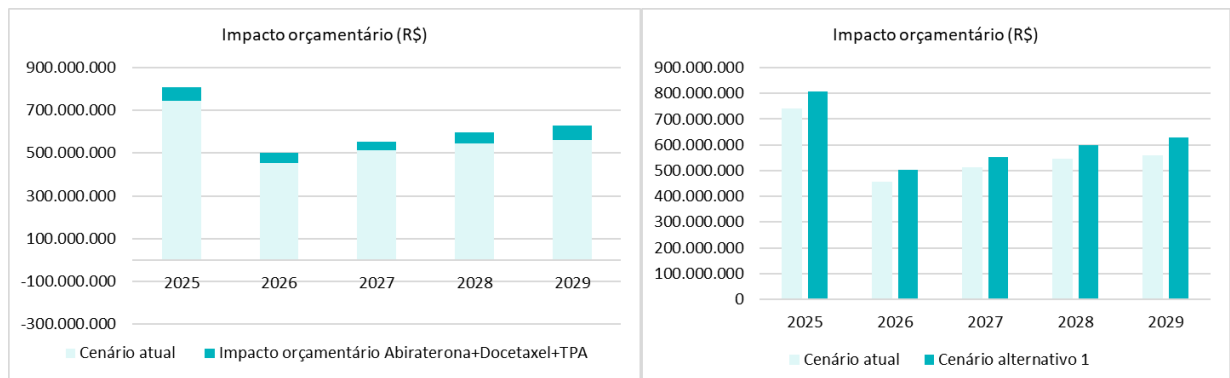


Figura A 22. Análise de impacto orçamentário para incorporação da abiraterona + docetaxel + TPA

Fonte: elaboração própria

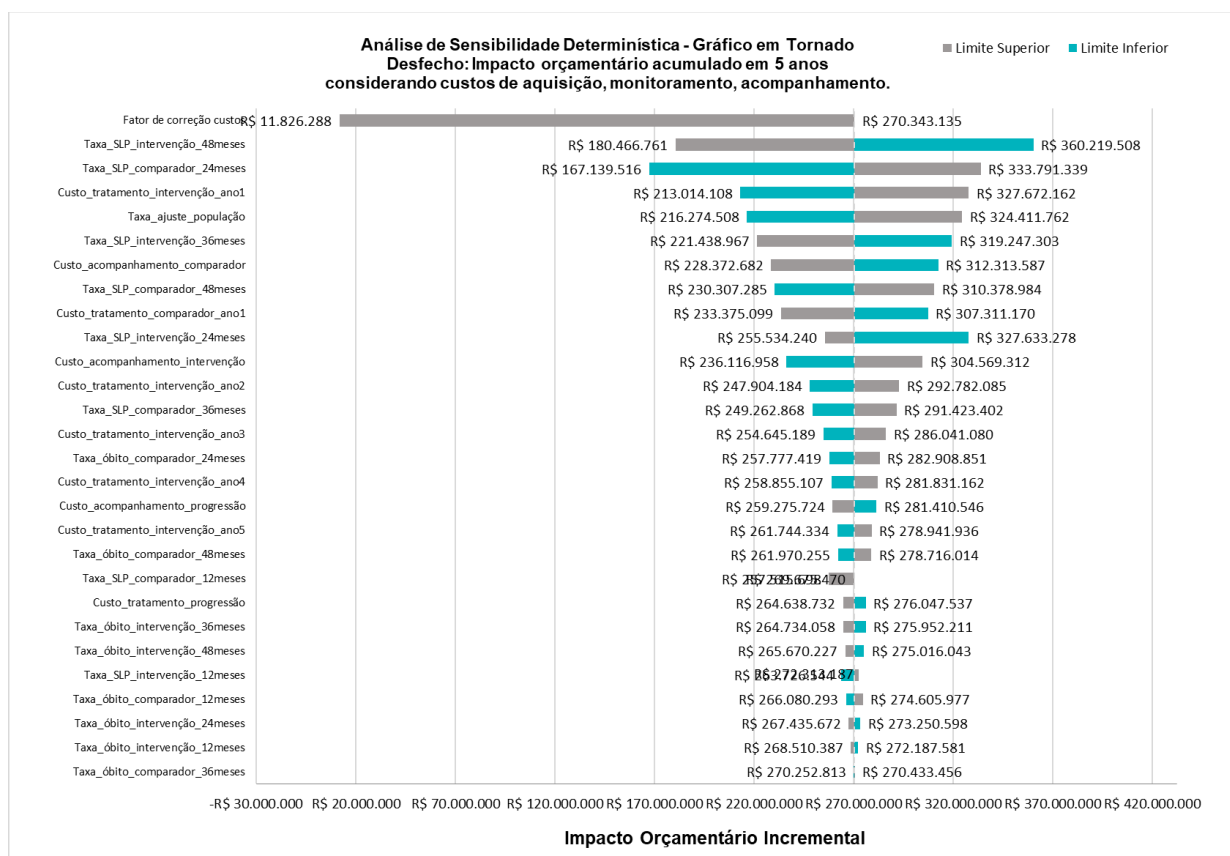


Figura A 23. Gráfico de tornado da AIO para incorporação da abiraterona + docetaxel + TPA

Fonte: elaboração própria

Cenário 3 – Incorporação da apalutamida, considerando custos de aquisição, monitoramento e acompanhamento, com market share conservador (10% ao ano)

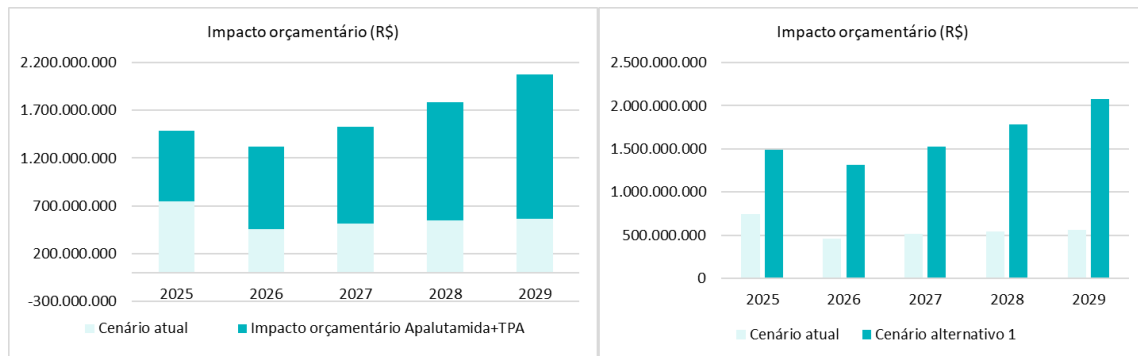


Figura A 24. Análise de impacto orçamentário para incorporação da apalutamida + TPA
Fonte: elaboração própria

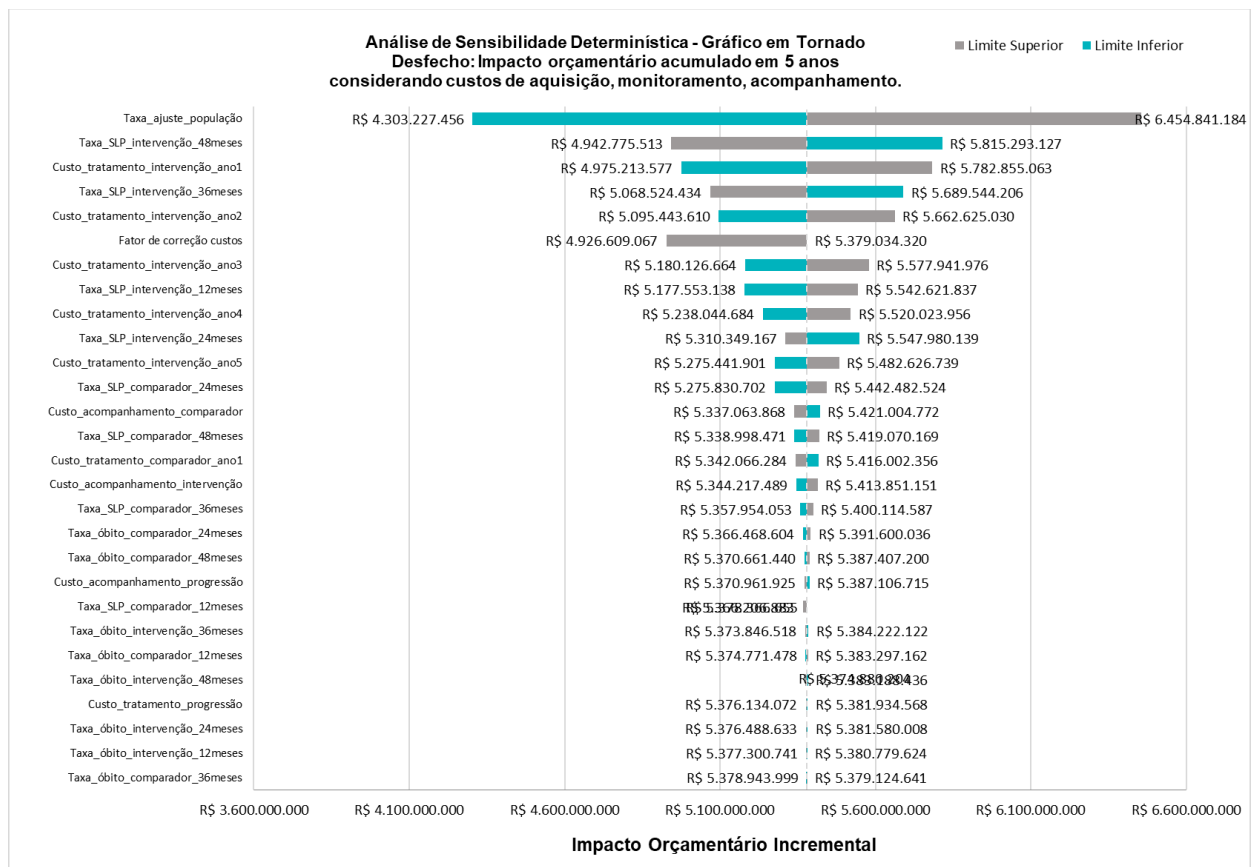


Figura A 25. Gráfico de tornado da AIO para incorporação da apalutamida + TPA
Fonte: elaboração própria

Cenário 4 – Incorporação da darolutamida + docetaxel, considerando custos de aquisição, monitoramento e acompanhamento, com market share conservador (10% ao ano)

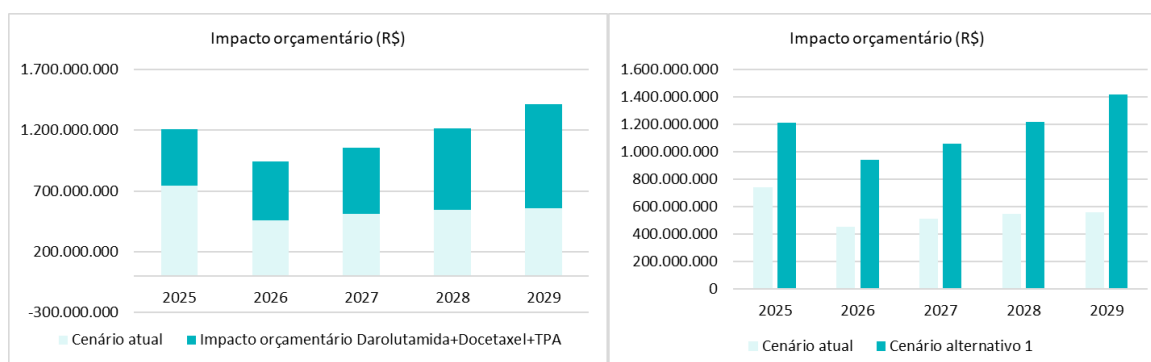


Figura A 26. Análise de impacto orçamentário para incorporação da darolutamida + docetaxel + TPA

Fonte: elaboração própria

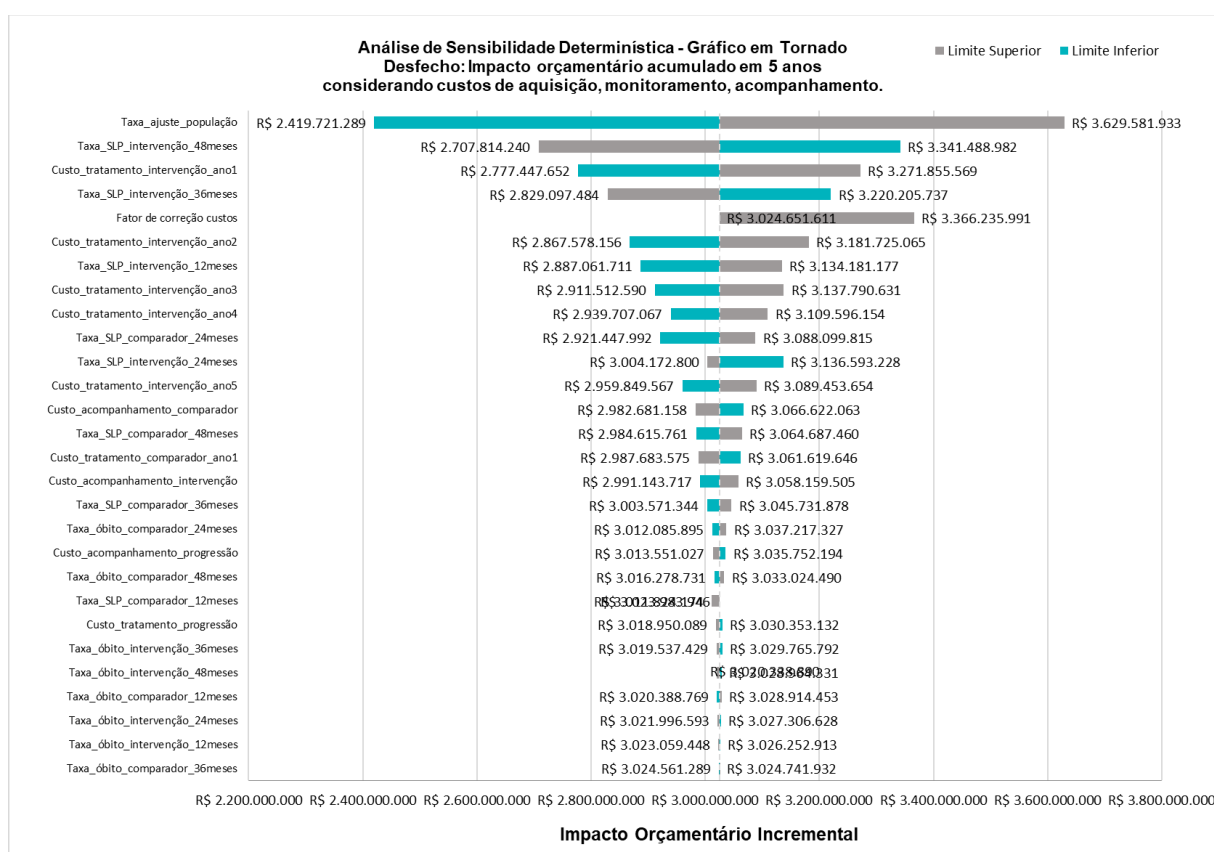


Figura A 27. Gráfico de tornado da AIO para incorporação da darolutamida + docetaxel + TPA

Fonte: elaboração própria

Cenário 5 – Incorporação da enzalutamida, considerando custos de aquisição, monitoramento e acompanhamento, com market share conservador (10% ao ano)

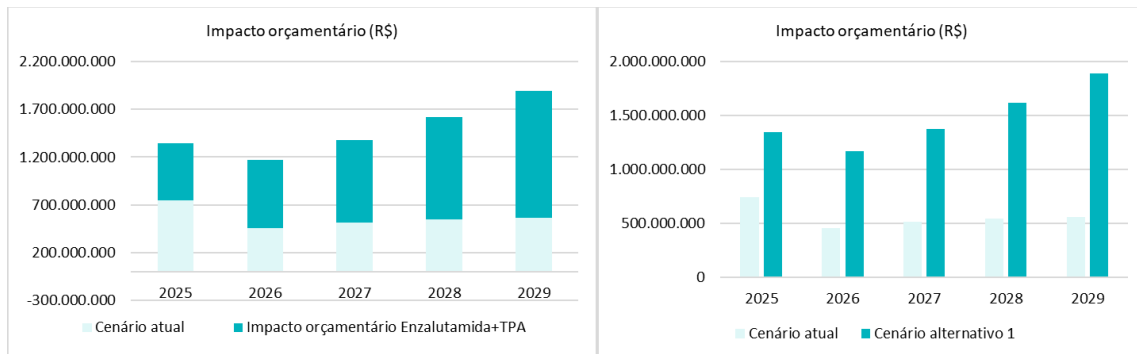


Figura A 28. Análise de impacto orçamentário para incorporação da enzalutamida + TPA
Fonte: elaboração própria

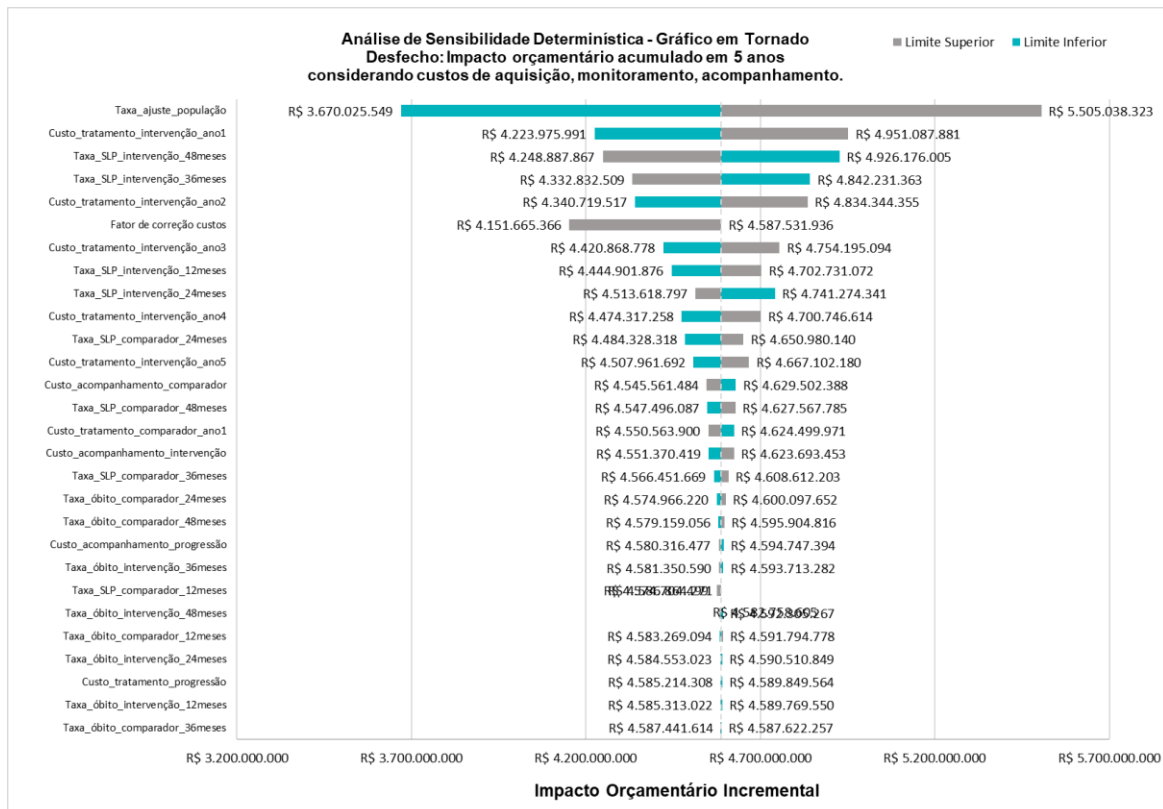


Figura A 29. Gráfico de tornado da AIO para incorporação da enzalutamida + TPA
Fonte: elaboração própria

Cenário 6 – Incorporação da abiraterona em terapia dupla ou tripla, considerando custos de aquisição, monitoramento e acompanhamento, com market share conservador (10% ao ano)

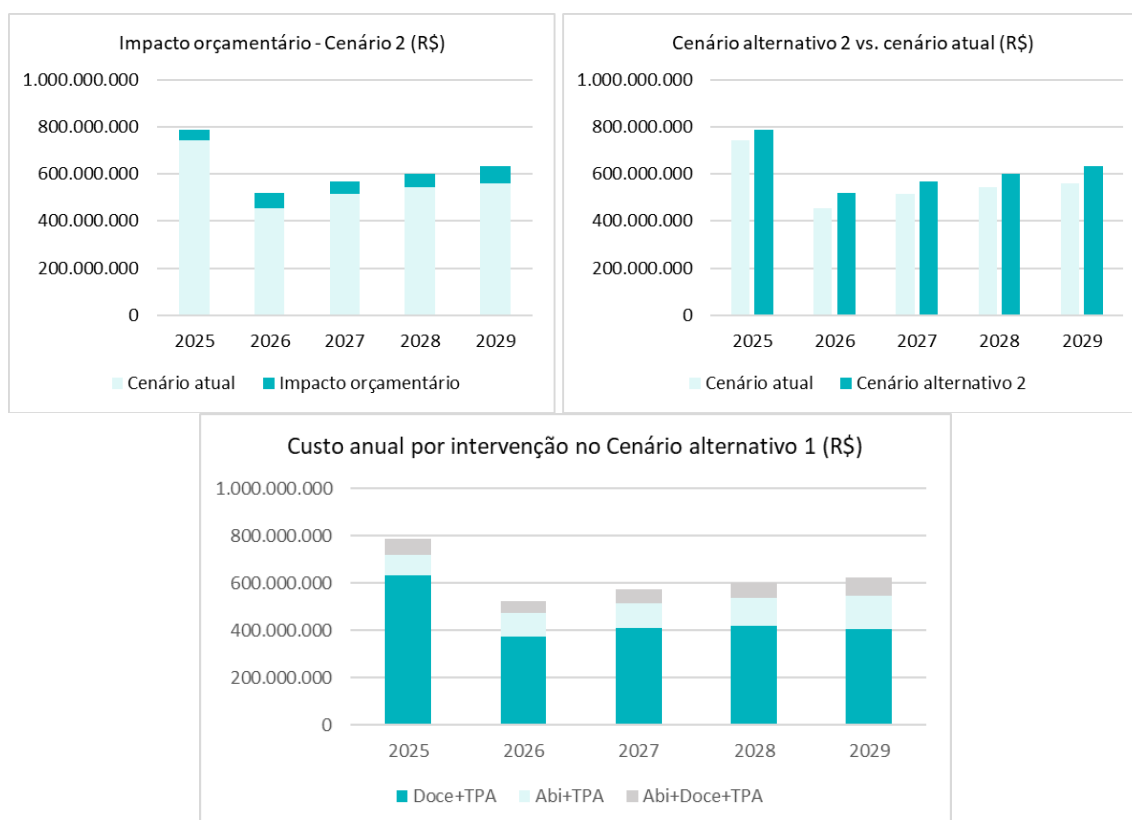


Figura A 30. Análise de impacto orçamentário para incorporação da abiraterona em terapia dupla ou tripla

Fonte: elaboração própria

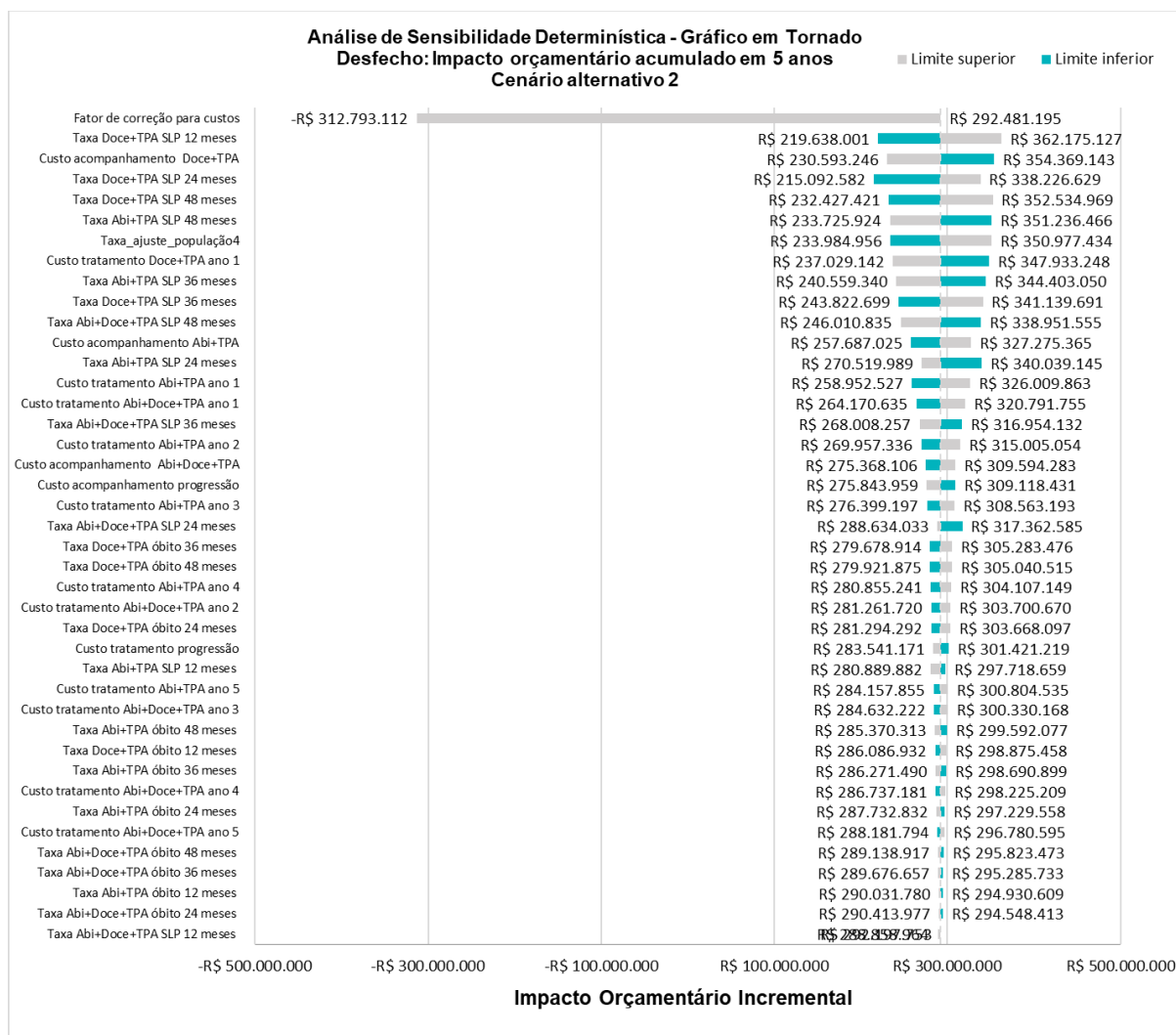


Figura A 31. Gráfico de tornado da AIO para incorporação da abiraterona em terapia dupla ou tripla

Fonte: elaboração própria

APÊNDICE 13 – Situação patentária

1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas 4(quatro) buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA), a fim de localizar potenciais patentes dos medicamentos. A busca foi realizada em 26 de março de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis:
 - i. ["abiraterone"]
 - ii. ["apalutamide"]
 - iii. ["darolutamide"]
 - iv. ["enzalutamide"]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope* e *Orange book*: documento de patente internacional
- (3) INPI: documento de patente nacional

2. Busca patentária

As patentes vigentes do **apalutamida** são:

- i) BR112015016796, de titularidade da Aragon Pharmaceuticals, INC. (US), versa sobre “Composição farmacêutica compreendendo modulador de receptor de androgênio” e tem vigência prevista até 09/01/2034.
- ii) BR112017011726, de titularidade da Aragon Pharmaceuticals, INC. (US), versa sobre “Dispersão sólida, partícula, formulação farmacêutica, processo para preparação da referida dispersão bem como combinação” e tem vigência prevista até 03/12/2035.
- iii) BR112017011787, de titularidade da Aragon Pharmaceuticals, INC. (US), versa sobre “Dispersão sólida, seu processo de preparação, partícula, formulação farmacêutica, uso da dita formulação e combinação” e tem vigência prevista até 03/12/2035.
- iv) PI0709771, de titularidade da The Regents Of The University Of California (US), versa sobre “Composto e composição farmacêutica” e tem vigência prevista até 27/03/2027.

- v) BR 12 2020 016139, de titularidade da The Regents Of The University Of California (US), versa sobre “Composto e composição farmacêutica” e tem vigência prevista até 27/03/2027.

A patente vigente da **daralutamida** é a BR112012008823, de titularidade da Orion Corporation (FI), versa sobre “Compostos que modulam receptor de androgênio, composição farmacêutica compreendendo os ditos compostos e usos dos mesmos para a prevenção ou tratamento de distúrbios dependentes de receptores de androgênio” e tem vigência prevista até 27/10/2030.

As patentes vigentes do **enzalutamida** são:

- vi) a patente PI0610359, de titularidade da The Regents Of The University Of California (US), versa sobre “Compostos de diaril-hidantoína, suas composições farmacêuticas e sais farmaceuticamente aceitáveis” e tem vigência prevista até 29/03/2026.
- vii) a patente BR112015005432, de titularidade da Medivation Prostate Therapeutics LLC (US) / Astellas Pharma INC. (JP), versa sobre “Enzalutamida amorfa, composição farmacêutica contendo a mesma, processo de preparação e uso das mesmas” e tem vigência prevista até 11/09/2033.
- viii) a patente PI0709682, de titularidade da The Regents Of The University Of California (US), versa sobre “Compostos de diariltioidantoína, método de sintetização destes, composição farmacêutica contendo os mesmos e método in vitro” e tem vigência prevista até 29/03/2027.

Referências

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson

Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do> Acesso em 11 mar 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP Acesso em 11 mar 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 11 mar 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 11 mar 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em

<https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 11 mar 2024.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136