

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

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Solicitação de incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol de
Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS

MA-MM-16663 - Agosto de 2025

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Astellas.

Autores e revisores do documento

Lucas Miyake Okumura

Astellas Farma Brasil

Adriano Pedroso Marques

Astellas Farma Brasil

Thais Emy Ushikusa Hidalgo

Astellas Farma Brasil

Henrique Diegoli

Médico e Consultor em Economia da Saúde na HEOR Valor

Proponente: Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos LTDA.

CNPJ: 07.768.134/0001-04.

Elaboração: Astellas

Suporte técnico: HEOR Valor

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	3
LISTA DE TABELAS.....	4
LISTA DE FIGURAS.....	4
LISTA DE ANEXOS	4
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	5
PREFÁCIO E MOTIVO DA RESSUBMISSÃO	7
Resumo Executivo	8
1.1. Objetivo do parecer	11
1.2. Fluxograma da linha de cuidado atual e futuro	11
1. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia.....	12
1.1. Epidemiologia.....	12
1.2. Classificação e estadiamento	13
1.2.1 Recidiva bioquímica (RBQ)	14
1.2.2 RBQ de alto risco	15
1.3. Impacto da doença.....	17
1.3.1 Impacto clínico do câncer de próstata com RBQ de alto risco.....	17
1.3.2 A importância da sobrevida livre de metástases (SLM)	18
1.3.3 Impacto humanístico.....	19
1.3.4 Impacto econômico.....	21
1.4. Tratamento.....	22
1.4.1 Diretrizes terapêuticas	22
1.4.2 Tratamentos atualmente utilizados em pacientes com CPHSnm não candidatos à RT de resgate.....	24
1.5. Necessidades não atendidas	25
2. Descrição da tecnologia	26
2.1. Ficha técnica da tecnologia	26
2.2. Indicação	27
2.3. Indicações já aprovadas no Rol da ANS.....	27
2.4. Mecanismo de ação	28
2.5. Status de regulamentação	28
3. Revisão sistemática de literatura	29
3.1. Metodologia	30
3.1.1 Estratégia de busca	30
3.1.2 Critérios inclusão	30
3.1.3 Critérios exclusão	30
3.1.4 Processo de seleção dos estudos	30
3.1.5 Avaliação do risco de viés metodológico e qualidade de evidência	31
3.1.6 Qualidade da evidência	31
3.2. Resultados	31
3.2.1 Estudo EMBARK [21,92,93]	32
3.3. Avaliação da qualidade metodológica	45
3.4. Avaliação da qualidade de evidência	46
3.5. Discussão sobre as evidências.....	47
4. Agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde (ATS)	48
5. Considerações finais.....	48
6. Referências.....	50
7. Anexos.....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Terminologia utilizada para descrever o câncer de próstata.	14
Tabela 2. Definição de RBQ de alto risco em ensaios clínicos randomizados recentes.	16
Tabela 3. SLM após recidiva do PSA após prostatectomia radical.	18
Tabela 4. Terapia de privação androgênica medicamentosa.	24
Tabela 5. Características técnicas de Xtandi® (enzalutamida).	26
Tabela 6. Questão estruturada no formato PICOT para pesquisa de evidências de efetividade e segurança.	29
Tabela 7. Características clínicas e demográficas de base da população do estudo EMBARK. ...	36
Tabela 8. Eventos Adversos (População de Segurança). *	42
Tabela 9. Tabela síntese de evidências utilizando a metodologia GRADE.	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma atual e proposto para tratamento de pacientes com CPHSnm que apresentam RBQ de alto risco sem indicação de RT.	11
Figura 2. Neoplasias mais incidentes em homens no Brasil, excluindo o câncer de pele não melanoma.	12
Figura 3. Comparação do risco de SLM e SG em anos após a randomização (A) e correlação entre HR de SLM e SG (B).	19
Figura 4. Média de qualidade de vida relacionada à saúde na atividade sexual com uso de TPA.	20
Figura 5. Fluxograma PRISMA utilizado na revisão sistemática.	32
Figura 6. Desenho esquemático do estudo EMBARK.	33
Figura 7. Recrutamento, randomização e tratamento no EMBARK.	36
Figura 8. Sobrevida livre de metástases em pacientes tratados com enzalutamida + leuprolida comparada a placebo + leuprolida.	38
Figura 10. Desfechos secundários do EMBARK (análise por intenção de tratar).	39
Figura 11. Sobrevida global observada em pacientes tratados com enzalutamida + leuprolida comparado a placebo + leuprolida.	40
Figura 12. Risco de viés metodológico do estudo EMBARK, incluso na revisão sistemática.	46

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Estratégias de busca para evidências sobre efetividade e segurança.	64
Anexo 2. Artigos excluídos após leitura completa.	65

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

Sigla	Significado
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AVAQs	Anos de vida ajustados pela qualidade
AVGs	Anos de vida ganhos
CP	Câncer de próstata
CPHS	Câncer de próstata hormônio sensível
CPHSnm	Câncer de próstata hormônio sensível não-metastático
CPm	Câncer de próstata metastático
D1-5	Domínio 1-5
DUTs	Diretrizes de utilização
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECRs	Ensaio clínico randomizado
EES	Evento esquelético sintomático
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FACT-P	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LA	Acetato de leuprolida
LHRH	Hormônio liberador do hormônio luteinizante
LHRHa	Agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNT	Número necessário para tratar
PR-25	<i>Prostate Cancer Questionnaire</i>
PRES	Síndrome de encefalopatia posterior reversível
PSA	Antígeno prostático específico
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RBQ	Recidiva/recorrência bioquímica
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
RCUI	Razão de Custo-Utilidade Incremental
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0</i>
RT	Radioterapia
SBOC	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SEK	Coroas suecas

Sigla	Significado
SG	Sobrevida global
SLM	Sobrevida livre de metástases
TDABC	<i>Time-Driven Activity-Based Costing</i>
TNM	Classificação de Tumores Malignos de Tumor, Linfonodo, Metástase
TPA	Terapia de privação androgênica
TTCD	Tempo até confirmação da deterioração
TTPD	Tempo até primeira deterioração

PREFÁCIO E MOTIVO DA RESSUBMISSÃO

Recentemente, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), por meio da Unidade de Análise Técnica (UAT) 143, avaliou a indicação da "enzalutamida em combinação com leuprorrelina para o tratamento de câncer de próstata hormônio-sensível não metastático em recorrência bioquímica de alto risco". A decisão foi pela não incorporação desse medicamento no rol de cobertura obrigatória dos planos de saúde. (Fonte: <https://licitacoes.apps.sa-1a.mendixcloud.com/link/ConsultaPublica/143>)

As principais razões para a negativa de incorporação foram as incertezas relacionadas à eficácia e segurança do produto, que impactaram a robustez das análises econômicas apresentadas.

Na presente ressubmissão, foram realizadas alterações significativas em todo o documento, após a revelação de dados inéditos que confirmam^{i,ii} o benefício em termos de sobrevida global, mostrando a importância e relação entre a sobrevida livre de metástases e sobrevida global.

Ao superar essas questões, fica evidente não apenas a importância do diagnóstico precoce em pacientes com câncer de próstata, mas também a necessidade de oferecer tratamentos como a enzalutamida associada à leuprorrelina (terapia de privação androgênica, TPA) para mitigar os riscos de metástases. Essa abordagem culmina em maior sobrevida, mantendo a qualidade de vida e apresentando um perfil de segurança tolerável e bem conhecido, conforme demonstrado ao longo do desenvolvimento do produto.

Destaca-se a importância dessa submissão para um subtipo de câncer de próstata pouco incidente, em fase não metastática e apenas no subgrupo recorrência bioquímica de alto risco, validadas por evidências científicas, conforme descrito no dossiê clínico e econômico.

Estudo e tratamentos	Indicação	Sobrevida global
EMBARC ^{i,ii} , braço enzalutamida + TPA (terapia de privação androgênica) versus placebo + TPA (ressubmissão de indicação)	CPHSnm, alto risco de recorrência bioquímica	No braço enzalutamida e TPA, com acompanhamento de 94 meses (mediana não fora alcançada). ⁱⁱ Nos meses 50, 96 e 120: cerca de 90, 80% e 70% vivos, respectivamente. ⁱⁱ HR com dados imaturos ⁱ : 0,589 (IC95% 0,38 a 0,9). HR com dados madurosⁱⁱ: 0,597 (IC95% 0,44 a 0,8).
ARCHES ⁱⁱⁱ , enzalutamida + TPA versus placebo + TPA	CPHSm, incorporado no rol da ANS	Nos meses 24, 36 e 48: 86%, 78% e 71% estavam vivos, respectivamente. ⁱⁱⁱ HR: 0,63 (IC95% 0,53 a 0,81).

Legendas: CPHSnm (câncer de próstata hormônio sensível não metastático), CPHSm (câncer de próstata hormônio sensível metastático), CPRCnm (câncer de próstata resistente à castração não metastático). **Referências:** [i] Freedland SJ, de Almeida Luz M, De Giorgi U, Gleave M, Gotto GT, Pieczonka CM, Haas GP, Kim CS, Ramirez-Backhaus M, Rannikko A, Tarazi J, Sridharan S, Sugg J, Tang Y, Tutrone RF Jr, Venugopal B, Villers A, Woo HH, Zohren F, Shore ND; EMBARK Study. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. N Engl J Med. 2023 Oct 19;389(16):1453-1465. [ii] Astellas & Pfizer. Dados finais de sobrevida global a serem divulgados em plenária da European Society of Medical Oncology em Outubro de 2025. Exclusivamente compartilhados à ANS para apreciação dada a significância clínica e estatística dos achados de sobrevida. [iii] Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Alcaraz A, Alekseev B, Shore ND, Gomez-Veiga F, Rosbrook B, Zohren F, Yamada S, Haas GP, Stenzl A. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2022 May 20;40(15):1616-1622.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Enzalutamida.

Indicação: Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco.

Proposta de submissão (Diretriz de utilização): Assim, como foi sugerido anteriormente para outros novos agentes hormonais em outras diretrizes de utilização (DUTs), sugerimos que a DUT seja “enzalutamida para câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático”.

Intervenção: enzalutamida associada à terapia de privação androgênica (TPA).

Contexto: Com mediana de idade ao diagnóstico de 66 anos [1], o câncer de próstata é a quinta maior causa de morte por câncer em homens [2,3]. Pacientes com a doença localizada ou localmente avançada têm uma condição potencialmente curável, pois o câncer ainda não se espalhou para outras partes do corpo [4,5]. No entanto, mesmo com tratamento inicial visando a cura, pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) podem apresentar recidiva bioquímica (RBQ), caracterizada pelo aumento do antígeno prostático específico (PSA) [6]. O risco de progressão para metástase e óbito após uma RBQ varia, com o tempo de duplicação do PSA sendo um marcador de maior risco [7]. A progressão para doença metastática acarreta perda significativa de qualidade de vida e aumento dos custos, torna a doença incurável e aumenta o risco de óbito [8–16]. Estima-se que cerca de 9 em cada 10 homens com RBQ de alto risco desenvolverão doença metastática [17]. Atualmente, o tratamento disponível é a terapia de privação androgênica (TPA), que tem eficácia limitada e pode causar efeitos adversos significativos [18]. Um tratamento precoce e eficaz na fase de RBQ pode prevenir a progressão da doença, reduzindo custos e perda de qualidade de vida associados à condição metastática [19].

Comparadores: TPA.

Pergunta: Enzalutamida é eficaz e segura no tratamento de pacientes com CPHSnm com RBQ de alto risco?

Evidências científicas: Uma revisão sistemática de literatura resultou em 2 artigos inclusos, ambos descrevendo os resultados do estudo EMBARK [20,21]. Além desses estudos, os resultados finais de análise de sobrevida também foram incluídos. Este estudo internacional de Fase 3, randomizado e controlado por placebo, avaliou a eficácia e segurança da enzalutamida + TPA ou enzalutamida monoterapia versus TPA + placebo em homens com CPHSnm e recidiva bioquímica (RBQ) de alto risco. Os resultados apresentados a seguir se referem ao braço

enzalutamida + TPA apenas. O estudo EMBARK incluiu 1068 pacientes (355 com enzalutamida + TPA, 355 com enzalutamida monoterapia e 358 com TPA + placebo), e demonstrou que a terapia combinada reduziu significativamente o risco de metástase ou morte comparada a TPA + placebo, sendo este o desfecho primário (*hazard ratio* [HR] 0,42, IC 95% 0,30 a 0,61, P <0,0001, qualidade de evidência alta), com um número necessário para tratar (NNT) de 6,3. Os dados de sobrevida global maduros, no braço enzalutamida + TPA, revelaram que a terapia combinada está associada a uma melhora sobrevida global (SG, HR 0,597, IC 95% 0,44 a 0,80, qualidade de evidência alta), corroborando os dados de sobrevida global imaturos publicados em 2023. Houve melhora no desfecho tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica (HR 0,36, IC 95% 0,26 a 0,49, qualidade de evidência alta), e tempo até progressão do antígeno prostático específico (PSA, HR 0,07, IC 95% 0,03 a 0,14, qualidade de evidência alta), além de possibilitar a suspensão do tratamento a partir da 37ª semana em 90,9% dos casos (qualidade de evidência alta), sem impactar negativamente a qualidade de vida (HR 1,14, IC 95% 0,95 a 1,36, qualidade de evidência moderada) e sem aumentar eventos adversos grau 3/4 (46,5% vs. 42,7%, qualidade de evidência moderada). Por fim, foi demonstrada possibilidade da interrupção segura do tratamento após a 37ª semana, impactando em uma alocação eficiente de recursos na saúde suplementar, conforme abaixo.

Avaliação econômica em saúde: Foi realizada uma análise de custo-efetividade baseado em um modelo Semi-Markov para investigar a custo-efetividade de enzalutamida + TPA vs. TPA. A combinação enzalutamida + TPA, em comparação com TPA sozinho, mostrou um benefício incremental de 3,02 anos de vida ganhos (AVGs), 2,92 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs), com um custo incremental de R\$ 390.082. Isso resultou em uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 129.326 por AVG e uma Razão de Custo-Utilidade Incremental (RCUI) de R\$ 133.451 por AVAQ.

Análise de impacto orçamentário: Considerando uma população elegível de 316 homens com câncer de próstata, hormônio sensível, sem metástases, que tiveram recorrência bioquímica de alto risco, após uso de terapia definitiva, market share inicial de 10%, estima-se que 32 novos pacientes iniciariam enzalutamida + TPA no primeiro ano, chegando a aumentando para 162 novos pacientes no quinto ano. Ao longo dos 5 anos, considerando um market share crescente de 10% ao ano, chegando a 50% no 5º ano, 482 pacientes teriam utilizado enzalutamida+TPA. O gasto com enzalutamida +TPA no primeiro ano foi estimado em R\$ 11 milhões, ao passo que em um cenário sem incorporação, o gasto seria de R\$ 6,8 milhões, sugerindo um impacto orçamentário de R\$ 4,2 milhões. O impacto orçamentário no quinto ano seria de R\$ 26,4 milhões

e o impacto orçamentário total em 5 anos foi de R\$ 72,2 milhões. O impacto orçamentário por beneficiário de saúde suplementar foi calculado em R\$ 0,07 no primeiro ano, atingindo R\$ 0,45 no quinto ano. Esse impacto é significativamente atenuado pela alta proporção de pacientes que interrompem o tratamento na 37ª semana (90,9% no grupo de terapia combinada). Adicionalmente, o custo de tratamentos subsequentes e metástases são altos, sendo mitigados pela terapia precoce mais efetiva.

Considerações finais: A combinação de enzalutamida + TPA é um tratamento eficaz (aumenta a sobrevida global, e aumenta a sobrevida livre de metástases) e seguro para pacientes com CPHSnm e RBQ de alto risco, oferecendo benefícios clínicos e econômicos significativos. Este parecer técnico-científico evidencia os benefícios clinicamente relevantes e estatisticamente significativos de enzalutamida em prolongar SLM, tempo até o uso de medicamentos subsequentes, além da possibilidade de interrupção segura do tratamento a partir da 37ª semana. A análise de custo-efetividade revelou um aumento substancial na expectativa de vida e em AVAQ, com ganhos de +3,02 e 2,92 anos, respectivamente. Estes resultados são sem precedentes em comparação com outras incorporações recentes de tratamentos para câncer de próstata. O impacto orçamentário é atenuado pela possibilidade de suspender o tratamento na 37ª semana e pela redução na necessidade de tratamentos subsequentes e no uso de recursos para o tratamento de metástases. Com base nesses achados, a Astellas Farma Brasil sugere a incorporação de enzalutamida para CPHSnm no rol de procedimentos da ANS. [1][2,3][4,5][6][7][8–14][17][18][19][20,21]

1.1. Objetivo do parecer

Xtandi® (enzalutamida) está sendo proposta para inclusão de nova indicação segundo a bula:

XTANDI, em monoterapia ou em combinação com leuprolida, é indicado para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático sensível à castração (CPSCnm) com recidiva bioquímica (RB) de alto risco.

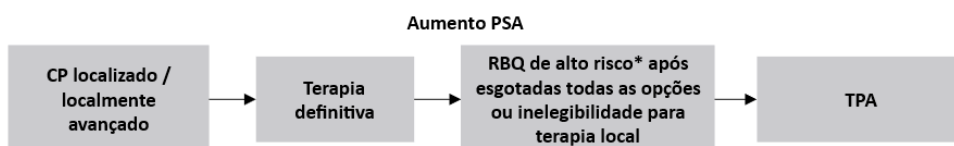
Este parecer tem como objetivo descrever a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário **apenas de Xtandi® (enzalutamida) em combinação com terapia de privação androgênica** no tratamento de pacientes com CPHSnm que apresentam RBQ de alto risco sem indicação de RT.

1.2. Fluxograma da linha de cuidado atual e futuro

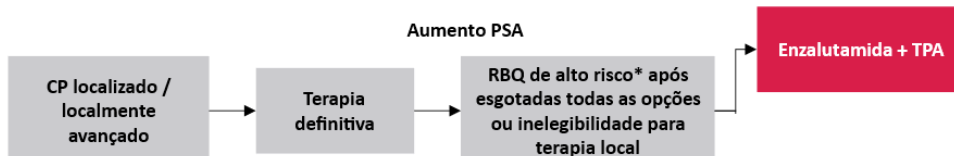
A seguir estão apresentados os fluxogramas da linha de cuidado atual e proposto para CPHSnm com RBQ de alto risco (Figura 1). No atual fluxograma, os pacientes diagnosticados com CPHSnm evoluem para o estado metastático. No fluxograma proposto, os pacientes possuem a chance de se manter em estado não metastático.

Figura 1. Fluxograma atual e proposto para tratamento de pacientes com CPHSnm que apresentam RBQ de alto risco sem indicação de RT.

Fluxograma atual



Fluxograma proposto



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


1.DESCRICÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

O câncer de próstata é frequentemente assintomático em estágios iniciais apresentando curso indolente na maioria dos casos. Essa é uma janela de oportunidades crucial para tratamento, visando manter o paciente assintomático e preservar sua qualidade de vida. A intervenção precoce pode prevenir a evolução para estágios mais avançados, que é frequentemente associado a sintomas relacionados ao aumento da próstata (como retenção urinária), metástases (mais frequentemente para o esqueleto axial), comprometimento significativo da qualidade de vida e até o óbito [22].

1.1. Epidemiologia

Em todo o mundo, o câncer de próstata é o segundo câncer de diagnóstico mais comum em homens (Figura 2) e a quinta maior causa de óbitos por câncer em homens [2,3]. A mediana de idade ao diagnóstico é 66 anos, com muitos pacientes ainda em idade produtiva ao diagnóstico [1].

Figura 2. Neoplasias mais incidentes em homens no Brasil, excluindo o câncer de pele não melanoma.

Localização primária	Casos	%	 Homens
Próstata	71.730	30,0%	
Cólon e reto	21.970	9,2%	
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%	
Estômago	13.340	5,6%	
Cavidade oral	10.900	4,6%	
Esôfago	8.200	3,4%	
Bexiga	7.870	3,3%	
Laringe	6.570	2,7%	
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%	
Fígado	6.390	2,7%	

Fonte: Adaptado do Instituto Nacional do Câncer, 2022 [23].

Para o triênio de 2023 a 2025, o INCA estima que o Brasil terá 71.730 novos casos de câncer de próstata, correspondendo a um risco estimado em 67,86 novos casos a cada 100 mil homens [23]. O câncer de próstata é o câncer de maior incidência em homens no Brasil, excluindo o câncer de pele não melanoma, correspondendo a 30,0% de todos os novos diagnósticos [23]. A incidência do câncer de próstata varia significativamente entre as diferentes regiões do Brasil, embora continue sendo o mais incidente entre os homens em todas as regiões, excluindo o câncer de pele não melanoma:

- Região Sudeste: Risco estimado em 77,89/100 mil homens

- Região Nordeste: Risco estimado em 73,28/100 mil homens
- Região Centro-Oeste: Risco estimado em 61,60/100 mil homens
- Região Sul: Risco estimado em 57,23/100 mil homens
- Região Norte: Risco estimado em 28,40/100 mil homens

Em 2020, o Brasil registrou um total de 15.841 óbitos decorrentes de câncer de próstata, o que equivale a uma taxa de 15,30 mortes para cada 100 mil homens [23].

1.2. Classificação e estadiamento

A suspeita da doença comumente acontece após um exame de sangue com elevação no Antígeno Prostático Específico (PSA), ou ao após um exame de toque retal [24]. No entanto, o diagnóstico definitivo é obtido após uma biópsia da próstata. Nesse momento, o câncer é estadiado com base na Classificação de Tumores Malignos de Tumor, Linfonodo, Metástase (TNM) [4,5].

Ao ser diagnosticado, o câncer de próstata pode ser classificado como localizado, localmente avançado ou metastático, de acordo com o sistema de classificação TNM [4,5]. O câncer de próstata localizado é aquele que está completamente contido dentro da glândula prostática e não se disseminou para outras partes do corpo. O câncer de próstata localmente avançado denota um câncer que rompeu a cápsula da glândula prostática e pode ter se espalhado para o tecido ao redor da próstata, vesículas seminais, órgãos próximos como o reto ou colo da bexiga, ou linfonodos adjacentes à glândula prostática. O câncer de próstata metastático (CPm) é aquele que teve origem na próstata e se espalhou para uma parte distante do corpo, e pode ser detectado através de um rastreamento metastático que inclui, no mínimo, imagens torácicas, abdominais e pélvicas e um exame ósseo [5,25]. Um paciente com câncer de próstata localizado ou localmente avançado é considerado portador de câncer de próstata não-metastático.

Muitos cânceres de próstata são dependentes de andrógenos, tornando a redução da quantidade desses hormônios no corpo ou o bloqueio de sua ação, por meio da terapia de privação androgênica (TPA), uma terapia eficaz. Nesse contexto, a doença é descrita como câncer de próstata dependente de andrógenos, câncer de próstata sensível à castração ou câncer de próstata hormônio-sensível (CPHS) [26]. Em pacientes que ainda não receberam TPA ou qualquer outro tratamento hormonal, o câncer é por vezes referido com câncer de próstata hormônio-naïve, castração-naïve ou virgem de castração [27]. Essas terminologias são descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Terminologia utilizada para descrever o câncer de próstata.

Terminologia	Descrição
Câncer de próstata hormônio-naïve, castração-naïve ou virgem de castração	Câncer de próstata sem terapia hormonal prévia ou TPA prévia.
Câncer de próstata hormônio-sensível (CPHS), câncer de próstata dependente de andrógenos ou câncer de próstata sensível à castração	Câncer de próstata que responde à TPA, também conhecida como castração hormonal.
Câncer de próstata resistente à castração	Definido pela progressão do câncer mesmo quando os níveis de testosterona estão abaixo do limiar de castração (<50 ng/dL) [28].
Câncer de próstata metastático	Câncer originado na próstata com evidência de disseminação à distância, para outra parte do corpo [29]
Câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm)	Câncer originado na próstata, que responde à TPA e apresenta doença localizada ou localmente avançada, sem evidência de disseminação para outras regiões do corpo.

TPA: terapia de privação androgênica; CPHS: câncer de próstata hormônio-sensível; CPHSnm: câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático

Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) podem progredir de três formas diferentes. Essa progressão pode estar relacionada à recidiva bioquímica (RBQ), também chamada recorrência bioquímica [30], ou à presença de metástases. RBQ é caracterizada por um aumento no PSA, com ou sem metástase identificável clínica ou radiologicamente.

Nem todo paciente com câncer de próstata vai progredir através de cada estágio da doença. Em um estudo com 1.643 pacientes com doença localizada no Reino Unido, 3,8% desenvolveram metástases em menos de 10 anos do diagnóstico [31]. A taxa de progressão para a doença metastática foi 6,3 por 1.000 pessoas-ano em pacientes que fizeram radioterapia (RT), e 2,4 por 1.000 pacientes-ano em pacientes que fizeram cirurgia [31]. Embora não se saiba quanto tempo os pacientes ficam em cada estágio, na média, pacientes progridem para câncer de próstata resistente à castração dentro de 12 meses do desenvolvimento da doença metastática sensível à castração, quando tratados com TPA em monoterapia [32–34].

1.2.1 Recidiva bioquímica (RBQ)

Estratégias de tratamento para o tumor primário, ao diagnóstico, em pacientes com CPHSnm variam conforme as características da doença na apresentação inicial, incluindo opções mais

conservadoras, como observação e vigilância ativa, e opções mais agressivas, como prostatectomia radical e RT [35–37].

Mesmo quando a intenção inicial é curativa, e prostatectomia radical ou radioterapia com ou sem hormonioterapia são realizadas, alguns pacientes apresentarão recorrência da doença. Essa recidiva pode ser apenas laboratorial ou estar associada a outros sinais de progressão, seja por sinais radiográficos ou clínicos [38].

Recidiva bioquímica (RBQ) é um estado clínico caracterizado pelo aumento no PSA sérico, com ou sem sinais de progressão clínica ou radiológica, sendo utilizados pontos de corte de PSA, conforme discutido abaixo. O risco de RBQ varia de acordo com características clinicopatológicas ao diagnóstico, como o escore de Gleason, tempo de duplicação do PSA (ou seja, o número de meses necessários para que o PSA aumente duas vezes) [7], assim como o estadiamento clínico e o status de margem cirúrgica, quando a prostatectomia é realizada.

Dado os diferentes níveis de risco associados aos limiares de PSA para RBQ, surgiram tratamentos individualizados e diferentes pontos de corte de PSA para definir a RBQ foram propostos, com o objetivo de intervir em um momento adequado para melhorar os resultados para o paciente. Dessa forma, vários critérios de RBQ foram adotados, o que pode dificultar a comunicação médica e comparação efetiva entre estudos [39].

Em pacientes que fizeram RT primária, a definição mais utilizada para RBQ é o critério de Phoenix, definindo RBQ como um aumento do PSA em ≥ 2 ng/mL após atingir o nadir, com ou sem hormonioterapia [40], critério utilizado pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *European Association of Urology* (EAU) e Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) [4,37,38].

Em pacientes que fizeram prostatectomia radical, a NCCN define RBQ como falha do PSA em cair para níveis indetectáveis (persistência de PSA) ou PSA indetectável após a prostatectomia com um PSA detectável subsequente que aumenta em 2 ou mais determinações (recorrência de PSA) ou que aumenta para $\text{PSA} > 0,1$ ng /mL [4]. Já a EAU, considera que o ponto de corte que melhor prediz o risco de futuras metástases após a prostatectomia radical é o $\text{PSA} > 0,4$ ng /mL que continua aumentando [38]. A SBOC não utiliza uma definição específica de RBQ após prostatectomia radical [37].

1.2.2 RBQ de alto risco

Aproximadamente 27%-53% dos pacientes com câncer de próstata apresentam RBQ após tratamento com prostatectomia ou RT [6]. No entanto, o risco de progressão com metástases e

óbito varia em função de fatores como o tempo de duplicação do PSA, o escore de Gleason e o tempo entre cirurgia e RBQ [40,41].

Há uma falta de consenso entre as diretrizes clínicas e ensaios clínicos sobre a definição de RBQ de alto risco, embora a maioria das diretrizes utilizem o tempo de duplicação do PSA como um fator determinante de RBQ de alto risco [42–44]. Uma associação clara entre o tempo de duplicação do PSA após a terapia primária e desfechos oncológicos foi observada em muitos estudos, validando a importância prognóstica desse marcador [45–48].

Devido à clara associação entre tempos mais baixos de duplicação do PSA e piores desfechos clínicos, a definição de RBQ utilizada na maioria dos ensaios clínicos recentes inclui o tempo de duplicação do PSA. No contexto de CPHSnm, tanto os estudos recentes TAX3503 e EMBARK, utilizam tempo de duplicação ≤ 9 meses como parte de sua definição de RBQ de alto risco (Tabela 2).

Tabela 2. Definição de RBQ de alto risco em ensaios clínicos randomizados recentes.

Ensaio clínico	Definição de RBQ de alto risco
TAX3503 [49]	Valor de PSA $\geq 1,0$ ng/mL e tempo de duplicação do PSA ≤ 9 meses; status de performance de Karnofsky $\geq 70\%$; testosterona total ≥ 100 ng/dL; e função adequada dos órgãos.
EMBARK [50]	Tempo de duplicação do PSA ≤ 9 meses e um PSA ≥ 1 ng/mL para pacientes que fizeram prostatectomia radical prévia (com ou sem RT) e ≥ 2 ng/mL acima do nadir para pacientes que receberam apenas RT primária.

RBQ: recorrência bioquímica; PSA: antígeno prostático específico; RT: radioterapia.

As opções terapêuticas para RBQ de alto risco são limitadas. As opções incluem tratamento sistêmico com TPA (orquiectomia ou agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante [LHRHa] ou antagonista de LHRH), terapia local de resgate, geralmente com RT, ou observação ativa. Para esses pacientes, não há um consenso clínico geral sobre o momento ideal para o tratamento sistêmico, seja realizando TPA precocemente para retardar a progressão e, em alguns casos, prolongar a sobrevida, seja com tratamento mais tardio após o surgimento de metástases para minimizar o risco de eventos adversos inicialmente [50].

1.3. Impacto da doença

1.3.1 Impacto clínico do câncer de próstata com RBQ de alto risco

Em pacientes com CPHSnm localizado ou localmente avançado, as estratégias de tratamento são geralmente com intenção curativa e incluem prostatectomia e RT [30,51]. No entanto, aproximadamente um terço dos pacientes apresentarão RBQ em até 10 anos após o tratamento primário [52–54].

Nos casos com RBQ de alto risco, o aumento no PSA indica não apenas a recorrência do câncer de próstata, como um aumento no risco metástases, morbidade e mortalidade [55]. Um estudo multi-institucional americano com 657 pacientes apontou um aumento na mortalidade com maiores níveis de PSA pré-RT [18].

Aproximadamente 30% dos pacientes com aumento de PSA após a terapia primária vão desenvolver metástases e morrer por conta do câncer de próstata [56,57]. Além disso, aproximadamente 9 em cada 10 homens com RBQ de alto risco evoluirão com doença metastática [58], e um em cada três morrerão como resultado da recorrência [17]. Evitar o desenvolvimento de câncer de próstata metastático é um alvo importante do tratamento, pois as metástases estão associadas à doença terminal, pior qualidade de vida e maior impacto dos sintomas [59]. Esses fatores ressaltam a importância de tratamentos que possam evitar as fases tardias da jornada dos pacientes com câncer de próstata.

A correlação entre o tempo de duplicação do PSA e a sobrevida livre de metástases (SLM) é clara na literatura – tempos menores estão relacionados à menor SLM (Tabela 3) [17,47]. Além disso, também há uma clara relação entre o tempo de duplicação do PSA e o risco de óbito relacionado ao câncer de próstata [17,45,47]. Em pacientes com tempo de duplicação de PSA abaixo de 15 meses, o câncer de próstata pode estar relacionado a 90% de todos os óbitos no seguimento de longo prazo, em até 15 anos [57].

Já em pacientes com tempo de duplicação do PSA abaixo de 9 meses, critério utilizado no estudo EMBARK, o prognóstico é ainda pior. Em pacientes com tempo de duplicação do PSA entre 3 e 9 meses, a SLM aos 5 anos é de apenas 27% (16-39%), e naqueles com tempo de duplicação <3 meses, a SLM aos 5 anos é 5% (1-21%), com SLM mediana de 1 ano [17]. Esses achados mostram a alta correlação entre o tempo de duplicação do PSA e o prognóstico, e reforçam a validade do ponto de corte abaixo de 9 meses como indicando maior risco de metástase ou óbito.

Tabela 3. SLM após recidiva do PSA após prostatectomia radical.

Tempo de Duplicação do PSA	SLM mediana, anos (IC 95%)	SLM aos 5 anos, % (IC 95%)	SLM aos 10 anos, % (IC 95%)
<3 meses	1 (0, 1)	5 (1, 21)	N/D
3–9 meses	4 (2, 4)	27 (16,39)	7 (1,22)
9–15 meses	13 (6, >15)	77 (63,86)	51 (34,66)
>15 meses	15 (15, >17)	91 (85,95)	72 (59,83)

N/D: não disponível; IC: intervalo de confiança; SLM: sobrevida livre de metástases; PSA: antígeno prostático específico. Fonte: Antonarakis et al., 2012 [17].

1.3.2 A importância da sobrevida livre de metástases (SLM)

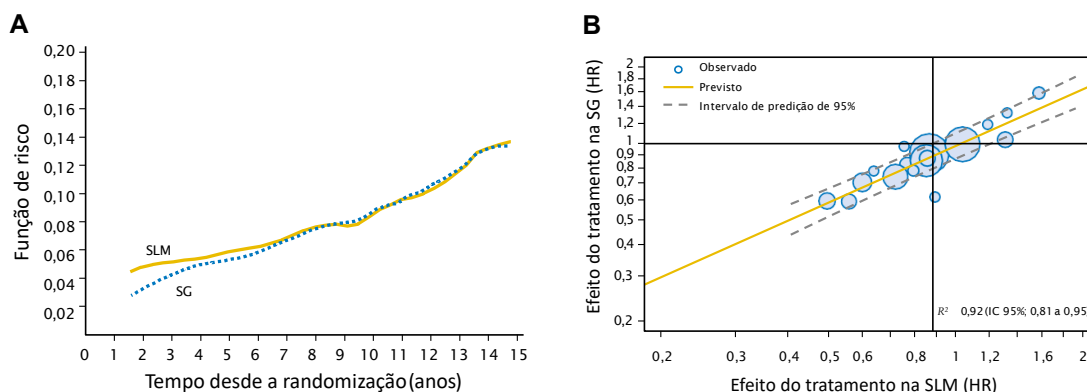
SLM é um desfecho clínico relevante por si só, uma vez que as metástases estão associadas a um impacto clínico e econômico significativo, com maior carga de sintomas, pior qualidade de vida, maior utilização de recursos em saúde e risco de óbito [59]. Em muitos casos, evitar a progressão da doença para um estágio metastático pode diretamente prolongar a vida do paciente, dado que as metástases, especialmente ósseas, estão associadas a complicações graves que podem acelerar o declínio clínico e levar a uma mortalidade mais precoce.

Além disso, a SLM é frequentemente utilizada como desfecho substituto (*surrogate outcome*) para sobrevida global (SG) em estudos de câncer de próstata, especialmente em situações em que esperar por diferenças na SG pode levar muito tempo. Essa correlação entre SG e SLM é comprovada por estudos no contexto de câncer de próstata localizado [15,16].

Em uma revisão sistemática, Xie et al., 2017 incluíram dados de 28 ensaios clínicos com 28.905 pacientes com câncer de próstata localizado e analisaram a correlação entre SLM e SG (estudo ICECaP) [15]. O grau de correlação é avaliado por coeficientes de correlação, como R^2 ou τ de Kendall. Estes coeficientes variam de -1 a +1, onde -1 indica uma correlação negativa perfeita, +1 indica uma correlação positiva perfeita e um valor de 0 indica a ausência de correlação entre as variáveis. Uma correlação com $R^2 \geq 0,7$ é definida como clinicamente relevante [15,16].

Ao analisar dados a nível dos pacientes, Xie et al., 2017 observaram que a correlação τ de Kendall entre SLM e SG foi de 0,91. No nível dos estudos, o R^2 foi de 0,83, indicando uma alta correlação em ambos os casos [15]. Avaliando-se o efeito dos tratamentos com o *Hazard Ratio* (HR), a correlação entre SLM e SG foi 0,92. Esses achados apontam uma forte correlação entre SLM e SG (Figura 3).

Figura 3. Comparação do risco de SLM e SG em anos após a randomização (A) e correlação entre HR de SLM e SG (B).



O gráfico A apresenta o risco de óbito ou metástase (SLM) e de óbito isoladamente (SG), indicando que as curvas convergem apenas entre 7 e 9 anos após a randomização dos pacientes. No gráfico B, observa-se uma alta correlação entre o HR de SLM e o HR de SG em estudo com 28 ensaios clínicos de câncer de próstata localizado incluindo 28.905 participantes. SLM: sobrevida livre de metástase; SG: sobrevida global; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; HR: *hazard ratio*. Adaptado de Xie et al., 2017 [15].

Em uma atualização de revisão sistemática, Xie et al., 2024 (estudo ICECaP-2) incluíram 15.164 pacientes com câncer de próstata localizado, participantes de 14 ensaios clínicos recentes [16]. Os resultados demonstraram um τ de Kendall entre SLM e SG de 0,92 na análise a nível dos pacientes, um R^2 de 0,73 a nível de estudos, e um R^2 de 0,81 na análise do HR. Portanto, os estudos ICECaP-1 e ICECaP-2 confirmam a validade da SLM como desfecho substituto para a SG.

Esse subcapítulo confirma os achados da análise final de sobrevida global na presente ressubmissão.

1.3.3 Impacto humanístico

Impacto da terapia hormonal

Um estudo publicado por Crook et al., 2022 [60] comparou a qualidade de vida em pacientes com CPHSnm em RBQ de alto risco que receberam TPA intermitente (n=690), comparada a pacientes com TPA contínua (n=696). Na avaliação de base, a escala *European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life* (EORTC QLQ-C30) era similar para a maior parte dos itens entre os grupos, sem diferenças clinicamente significativas. Após 5 anos de tratamento, a terapia intermitente foi associada a uma tendência para melhores pontuações nos domínios funcionais (funcionalidade física, desempenho funcional e estado de saúde global), mas as diferenças em comparação com o grupo de terapia contínua não foram estatisticamente significativas. Porém, para os itens relacionados aos sintomas, a terapia intermitente foi associada a pontuações significativamente melhores para ondas de calor ($p<0,001$), desejo de

atividade sexual ($p<0,001$) e sintomas urinários ($p=0,006$), com tendência de melhora no nível de fadiga ($p=0,07$) [60].

Em um ensaio randomizado de fase 3, Duchesne et al., 2016 [61] avaliaram o efeito de TPA imediata, comparada a TPA tardia na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), utilizando o EORTC QLQ-C30 e o *Prostate Cancer Questionnaire* (PR-25) em pacientes com câncer de próstata assintomático incurável ($n=293$). Tanto no grupo de tratamento imediato como no tardio, houve uma deterioração lenta, mas constante na qualidade de vida global, no funcionamento físico e no desempenho funcional desde o início do estudo ao longo do período de 5 anos. Os níveis de dor e fadiga também aumentaram lenta, mas continuamente ao longo do tempo nestes pacientes. A Figura 4 mostra o impacto da TPA tardia e imediata na atividade sexual, apontando que ambas são associadas a uma deterioração na atividade sexual, porém o início imediato tendo efeito mais precoce.

Figura 4. Média de qualidade de vida relacionada à saúde na atividade sexual com uso de TPA.

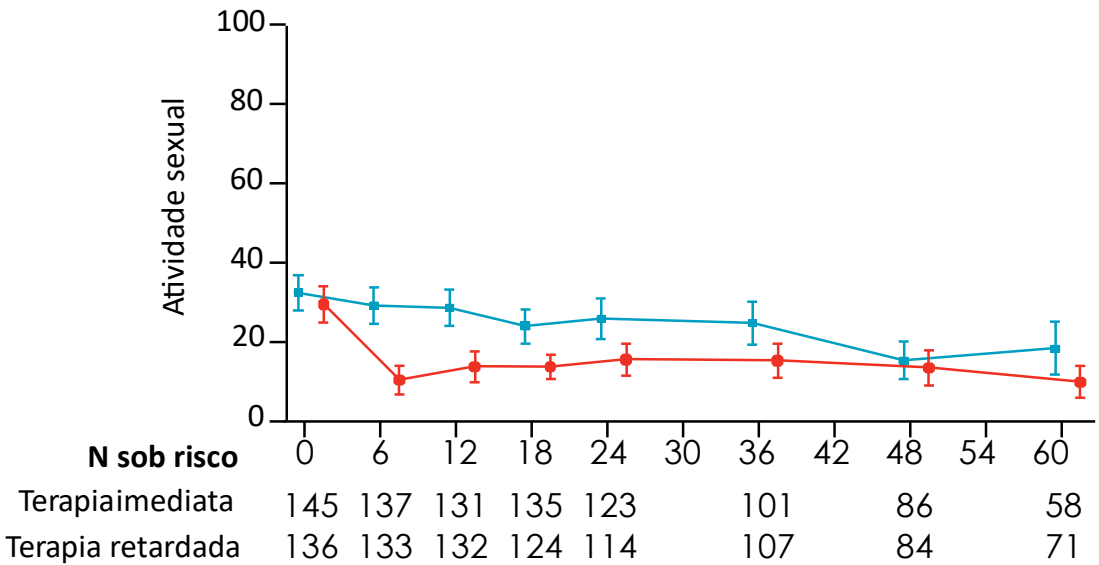


Gráfico indicando o escore de qualidade de vida relacionada à atividade sexual em pacientes em uso de TPA com início imediato (vermelho) ou tardio (azul). TPA: terapia de privação androgênica. Adaptado de Duchesne et al., 2016 [61].

Impacto humanístico das metástases

O câncer de próstata é uma das neoplasias com maior risco de desenvolver metástases ósseas, atingindo 29,2% em 10 anos [62]. Essas metástases estão vinculadas a piores desfechos em termos clínicos e de qualidade de vida, incluindo anemia, maior susceptibilidade a infecções, fraturas e dor óssea [8,9].

Em pacientes com câncer de próstata metastático, a metástase óssea ocorre em 84% dos casos [63]. Outros sítios comuns de metástase incluem linfonodos (11%), fígado (10%) e pulmão (9%). Adicionalmente, a doença avançada pode levar a complicações como obstrução urinária, hematúria e insuficiência renal [77].

Utilizando a escala EORTC QLQ-C30, observou-se que pacientes com metástase apresentaram as menores pontuações funcionais, variando de 61,2 a 72,7 em capacidade de lidar com emoções e interações sociais, respectivamente [10]. Esses domínios mostraram variações estatisticamente significativas entre diferentes estágios do câncer ($p < 0,001$). Na escala de sintomas, pacientes em estágios avançados manifestaram os sintomas mais severos, como fadiga, constipação, dor e insônia, comparados a outros grupos do estudo. Esses resultados evidenciam o impacto substancial das metástases na deterioração da qualidade de vida [78].

1.3.4 Impacto econômico

Em uma análise de custo realizada com base na população europeia, o câncer de próstata atingiu a quarta colocação no *ranking* de custos, representando € 8,43 bilhões (7% de todos os custos associados ao câncer). Os custos diretos relacionados ao câncer de próstata foram estimados em € 5,43 bilhões, sendo que os medicamentos foram responsáveis por 57% dos custos diretos [64].

Nos Estados Unidos, uma análise de mundo real relatou que o gasto médico anual relacionado ao câncer de próstata variou entre US\$ 24,8 bilhões e US\$ 39,2 bilhões entre 2014 e 2019. Os maiores impulsores dos custos diretos foram internações hospitalares, medicamentos prescritos e consultas médicas [65].

Impacto das metástases

Em um estudo retrospectivo realizado na Suécia, avaliou-se o impacto econômico em pacientes com câncer de próstata sensível e resistente à castração, em pacientes que tiveram o primeiro registro de TPA (2006-2016) [66]. Foram incluídos pacientes em todos os estágios de câncer de próstata. O custo médio anual total para o uso de recursos de saúde por paciente (custos de 2018) mostrou um aumento com a gravidade da doença, de 41.064 Coroaas Suecas (SEK) para CPHSnm a 288.242 SEK nos casos com metástase e resistência hormonal. No estágio metastático, 55% do custo total estava relacionado aos tratamentos de câncer de próstata, enquanto para pacientes em outros estados da doença, era menos de 26% do custo total.

Em um estudo de coorte retrospectivo nos Estados Unidos, foram analisados pacientes com câncer de próstata metastático e não-metastático, sem um tratamento prévio definido, e que estavam recebendo tratamento hospitalar ou ambulatorial (2010-2016) [12]. Para quantificar a

contribuição que cada tipo de recurso (serviços hospitalares, serviços ambulatoriais e medicamentos prescritos ambulatoriais) fez para as diferenças gerais nos custos, foram calculadas as diferenças incrementais no custo médio anual entre as coortes com e sem metástases. Dos 4.329 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão do estudo, 3.729 (86,1%) não tinham metástases. Os custos totais médios ajustados incrementais de 12 meses de pacientes com metástases (custos de 2020) foram significativamente maiores do que os de pacientes sem metástases para custos para os próprios pacientes (diferença de U\$ 1.244 [IC 95%: U\$ 1.004, U\$ 1.513]) e custos do pagador (diferença U\$ 113.725 [IC 95%: U\$ 91.494, U\$ 141.127]).

Um estudo brasileiro utilizando a metodologia *Time-Driven Activity-Based Costing* (TDABC) realizou estimativas do custo do câncer de próstata metastático sob a perspectiva do SUS [13]. Foi calculado um custo mediano de R\$ 20.201 por mês, com maior impacto financeiro do tratamento medicamentoso (34%), seguido por exames (30%), admissões hospitalares (26%) e visitas à emergência (5%). Esse estudo evidencia o alto impacto de exames e hospitalizações na doença metastática, além dos custos com medicamentos.

Outro estudo investigou os custos do câncer de próstata resistente à castração no sistema de saúde privado aplicando a técnica Delphi [14]. Com base nas informações obtidas, realizou o microcusteio de pacientes com câncer não metastático e metastático, da 1ª linha de tratamento até a linha 4+. O custo total foi calculado em R\$ 480.497, sendo o maior impacto na fase metastática da doença. Enquanto o estudo estima que apenas 35% dos pacientes desenvolvam metástases, o custo de tratamento da doença na fase metastática correspondeu a 60% do custo total. Esse aumento de custo foi relacionado à maior utilização de medicamentos, hospitalizações, exames e procedimentos em pacientes que desenvolvem a fase metastática da doença. Outro estudo sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira, utilizando uma análise de dados administrativos, incluiu 181 pacientes com câncer de próstata e metástase óssea, acompanhados por uma mediana de 6 meses [67]. O custo observado totalizou R\$ 21.391.034 (uma média de R\$ 118.183 por paciente). Esses estudos evidenciam o alto impacto financeiro das metástases do câncer de próstata na saúde suplementar brasileira.

1.4. Tratamento

1.4.1 Diretrizes terapêuticas

A maioria das diretrizes terapêuticas não apresentam recomendações específicas sobre o tratamento de RBQ de alto risco no câncer de próstata não-metastático. Nos casos com

orientações específicas, a maioria das publicações foi feita anteriormente à publicação do estudo EMBARK, não contendo, portanto, as evidências científicas mais atualizadas [5,28,36–38,43,55].

Nos Estados Unidos, o NCCN de 2024 já contempla a recomendação de enzalutamida para pacientes com RBQ de alto risco [68]. Segundo o NCCN [68], enzalutamida com ou sem leuprolida pode ser recomendada para pacientes que apresentam os seguintes critérios de alto risco: M0 por imagem convencional; tempo de duplicação do PSA ≤ 9 meses; PSA ≥ 2 ng/mL acima do nadir após RT ou ≥ 1 ng/mL após RP com ou sem RT pós-operatória; e não considerado candidato à terapia dirigida à pelve. Esses são os critérios utilizados no EMBARK, que também são propostos como critérios para utilização da enzalutamida neste dossiê.

As recomendações mais recentes do EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG já contemplam o estudo EMBARK, utilizando os mesmos critérios do estudo para recomendar fortemente o uso de enzalutamida a pacientes com RBQ após tratamento inicial com intenção curativa [69].

Os *guidelines* da AUA-ASTRO-SUO de 2024 também citam o estudo EMBARK, reconhecendo que o estudo fornece evidências para apoiar uma terapia precoce intensificada para supressão de receptores androgênicos em pacientes com risco elevado de desenvolver metástases [70–72].

Em pacientes com RBQ após prostatectomia radical, em diretrizes que ainda não contemplaram os resultados do EMBARK, a RT de resgate com ou sem TPA é recomendada pelas diretrizes da ESMO (2021) [73], ccAFU (2020) [74] e AWMF (2020) [75]. O NICE (2021) [76] recomenda a monoterapia de RT de salvamento. A monoterapia com TPA é recomendada pelas diretrizes europeias AIOM (2021) [77], SEOM (2012) [78] e NICE (2021) [79], e pelas diretrizes dos EUA AUA/ASTRO/SUO (2021) [80] e ASCO (2021) [43]. O uso intermitente de TPA é recomendado tanto pelas diretrizes ASCO (2021) [43] quanto pela AUA/ASTRO/SUO (2021) [80] dos EUA. A participação em um ensaio clínico também é recomendada pelas diretrizes AUA/ASTRO/SUO (2021) [80], SEOM (2012) [78] e NICE (2021) [79].

Nos casos com RBQ após RT, em diretrizes que ainda não contemplaram os resultados do EMBARK, o monitoramento dos níveis séricos de PSA é recomendado pelas diretrizes Pan-Europeias da EAU [55]. Em pacientes com RBQ após tratamento com RT, o uso de RP de salvamento é recomendado pelas diretrizes Pan-Europeias da EAU (2021) [55] e pela ESMO (2020), pelas diretrizes AWMF (2021) [75], SEOM (2021) [78], HESMO (2021) [81]. O uso de TPA é recomendado pela maioria das diretrizes europeias e americanas (ESMO [2020] [73], AWMF [2021] [75], AIOM [2021] [77], SEOM [2012] [78], HESMO [2021] [81], ASCO [2021] [43]). As

diretrizes americanas ASCO (2021) [43] e as diretrizes europeias da ESMO (2020) [73] sugerem o uso de TPA intermitente.

No Brasil, a SBOC (2025) [37] possui recomendações também anteriores à publicação do estudo EMBARK, onde ela orienta que, nos casos com RBQ e recidiva no leito prostático, pode ser indicada RT de resgate, podendo também a RT ser expandida até cadeias de drenagem pélvica, diminuindo o risco de recorrências sistêmicas [37]. Na atual diretriz de 2025, a SBOC recomenda que em pacientes “com recidiva bioquímica de alto risco (PSA >1 ng/mL pós-prostatectomia, e PSA > 2ng/mL após RT, com tempo de duplicação de PSA < 9 meses e sem possibilidade de resgate local)”, o uso de enzalutamida combinada com TPA, e regime de intermitência para pacientes com boa resposta na semana 37, para poupar toxicidade, melhorar a qualidade de vida e custos.

1.4.2 Tratamentos atualmente utilizados em pacientes com CPHSnm não candidatos à RT de resgate

A TPA, também conhecida como terapia hormonal, tem como objetivo reduzir os níveis de andrógenos, como a testosterona, que podem estimular o crescimento das células tumorais no câncer de próstata. Dessa forma, o tratamento visa reduzir a progressão da doença e controlar os sintomas. A TPA pode ser alcançada por meio de medicamentos que bloqueiam a produção ou ação dos andrógenos, ou, menos comumente, pela orquiectomia (remoção cirúrgica dos testículos), e pode ser feita de forma contínua ou intermitente [38,68].

A orquiectomia é um procedimento cirúrgico que envolve a remoção dos testículos, que pode ser feita como uma forma de TPA com objetivo de reduzir drasticamente os níveis de testosterona no corpo. Embora seja de baixo custo e efeito imediato, a orquiectomia é irreversível, podendo ter efeitos psicológicos e físicos significativos, como alterações do humor, perda da libido, impotência e alterações físicas corporais, não sendo mais utilizada comumente [38,68]. A castração medicamentosa pode ser feita com agonistas ou antagonistas do LHRH, sendo uma opção reversível, diferentemente da orquiectomia, permitindo a adaptação ou interrupção do tratamento (Tabela 4).

Tabela 4. Terapia de privação androgênica medicamentosa.

Característica	Agonistas do LHRH ou GnRH	Antagonistas do LHRH ou GnRH
Mecanismo de ação	Previne a hipófise de secretar hormônios luteinizantes	Previne a secreção de hormônio luteinizante, que impede a produção de andrógenos no testículo.
Medicamentos	Leuprolida	Degarelix

Característica	Agonistas do LHRH ou GnRH	Antagonistas do LHRH ou GnRH
	Gosserrelina	Relugolix
	Triptorrelina	
	Histrelina	

LHRH: Hormônio liberador do hormônio luteinizante; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas. Fonte: NCCN 2022, EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG 2023 [38,82].

1.5. Necessidades não atendidas

Apesar dos recentes avanços nas opções de tratamento para o câncer de próstata, os tratamentos são limitados para pacientes que apresentam RBQ, mas não têm metástases evidentes após o tratamento definitivo com RT ou prostatectomia radical [83]. Para pacientes com CPHSnm RBQ e de alto risco, as diretrizes recomendam tratamento sistêmico com terapias hormonais, incluindo TPA, terapias antiandrogênicas ou inibidores da síntese de andrógenos, que além de possuírem eficácia limitada, apresentam efeitos adversos significativos [18].

Atualmente, não há novas terapias hormonais disponíveis para RBQ de alto risco em pacientes com CPHSnm que requerem tratamento sistêmico, limitando os pacientes à TPA, representando uma oportunidade de novos tratamentos para impedir o surgimento de metástases [5]. Para esses pacientes, não há um consenso clínico geral sobre o momento ótimo para a TPA, seja como tratamento precoce para retardar a progressão e prolongar a sobrevida ou como tratamento tardio, após o surgimento de metástases, para diminuir o risco de eventos adversos. Dados limitados indicam que a TPA precoce pode retardar a progressão para metástases em pacientes de alto risco de RBQ com doença de alto grau (por exemplo, escore de Gleason de 8–10 ou tempo de duplicação do PSA sérico de menos de 10 meses), e essa abordagem é comumente empregada para RBQ de alto risco em pacientes com CPHSnm [50]. No entanto, a TPA em monoterapia tem apresentado desfechos limitados, com desenvolvimento de resistência à castração em uma mediana de 12 meses [32–34].

Em termos de impacto clínico, um aumento na concentração do PSA está associado à recorrência do câncer de próstata, bem como um aumento no risco de morbidade e mortalidade relacionadas ao câncer de próstata [50]. A maioria dos homens com mais de 70 anos com RBQ após terapia primária não desenvolve metástases ou morre de câncer de próstata [41,56,57]. No entanto, um subconjunto de pacientes, aproximadamente 30% com PSA crescente após terapia primária, desenvolverá metástases evidentes e morrerá em consequência da doença [56,58]. Além disso, aproximadamente 9 em cada 10 homens com RBQ de alto risco desenvolverão doença metastática [59], e 1 em cada 3 morrerá em consequência da recorrência [17].

A prevenção do desenvolvimento de câncer de próstata metastático é importante devido ao estágio terminal da doença e à pior qualidade de vida e maior nível de sintomas relatados por pacientes com doença metastática [84]. Pacientes com tempo de duplicação de PSA de menos de nove meses têm alto risco de progressão rápida para metástases radiologicamente evidentes e eventual morte [41,56,58]. Dados observacionais sugerem que pacientes com RBQ após prostatectomia radical que estão em maior risco de desenvolver metástases precoces e morte por câncer de próstata têm escore de Gleason de 8-10 e tempo de duplicação do PSA de menos de dez meses [41,54].

Embora haja escassez de dados publicados sobre o ônus da RBQ de alto risco em pacientes com CPHSnm nos sistemas de saúde, as evidências disponíveis sugerem que seu manejo está associado a uma alta utilização de recursos e custos, especialmente serviços médicos e custos de medicação [66]. Tratar o câncer de próstata mais cedo pode retardar a progressão e evitar o aumento do uso de recursos de saúde e custos incorridos no manejo do câncer de próstata resistente à castração e metastático [19].

2.DESCRICÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Ficha técnica da tecnologia

Tabela 5. Características técnicas de Xtandi® (enzalutamida).

Característica	Descrição
Tipo	Medicamento
Tecnologia	Enzalutamida
Nome comercial	Xtandi®
Apresentação	40 MG CAP MOLE CT ENVOL BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 40 40 MG CAP MOLE CT ENVOL BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 120 40 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 112 80 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 56
Classe terapêutica	L2B2 - Hormônios Antiandrogênicos Citostáticos
Via de administração	Oral
Detentor do registro	Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos LTDA (CNPJ 07.768.134/0001-04)
Fabricante	Catalent Pharma Solutions Andersonbrecon INC
Indicação aprovada na ANVISA	Tratamento de homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica. Tratamento de homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que tenham recebido terapia com docetaxel.

Característica	Descrição
	Tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático resistente à castração. Tratamento de homens adultos com câncer de próstata metastático sensível à castração, sem uso de docetaxel concomitante. Em monoterapia ou em combinação com leuprolida, é indicado para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático sensível à castração com recidiva bioquímica de alto risco.
Indicação proposta	Tratamento de câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco
Posologia e forma de administração	A dose recomendada de XTANDI é 160 mg (quatro cápsulas de 40 mg, quatro comprimidos revestidos de 40 mg ou dois comprimidos revestidos de 80 mg) como dose oral única diária. XTANDI pode ser ingerido com ou sem alimentos.
Patente	Registro em 08/12/2014; vencimento em 12/2029.
Contraindicações	Pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes do medicamento e em mulheres que estejam ou possam ficar grávidas.
Riscos associados	O uso de enzalutamida tem sido associado a convulsões. Houve relatos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) em pacientes recebendo enzalutamida. Foram observadas com enzalutamida reações de hipersensibilidade manifestadas por sintomas que incluíam, entre outros, erupção cutânea ou/e edema na face, na língua, no lábio ou na faringe.

Fonte: Xtandi® (enzalutamida): bula do medicamento [85].

2.2. Indicação

Em monoterapia ou em combinação com leuprolida, para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático sensível à castração com recidiva bioquímica de alto risco.

Este parecer tem como foco **apenas de Xtandi® (enzalutamida) em combinação com terapia de privação androgênica** no tratamento de pacientes com CPHSnm que apresentam RBQ de alto risco sem indicação de RT.

2.3. Indicações já aprovadas no Rol da ANS

Enzalutamida já é um medicamento listado no Rol da ANS, Anexo II, na Diretriz de Utilização 64 aprovado para tratamento de câncer de próstata com as seguintes indicações:

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

- Metastático resistente à castração em homens que receberam quimioterapia prévia com Docetaxel.
- Metastático resistente à castração em adultos que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica.

2.4. Mecanismo de ação

O câncer de próstata dependente de andrógenos é caracterizado por ser sensível e responder à TPA. Mesmo com níveis baixos, ou até mesmo indetectáveis de andrógenos séricos, a sinalização nos receptores de andrógenos continua a promover a progressão da doença. O estímulo necessário para o crescimento das células tumorais, por meio do receptor de andrógeno, requer localização nuclear e ligação ao DNA. Enzalutamida é um potente inibidor da sinalização dos receptores de andrógenos, bloqueando várias etapas na via da sinalização. O fármaco inibe competitivamente a ligação dos andrógenos aos receptores e, consequentemente, inibe a translocação nuclear dos receptores ativados e a sua associação com o DNA. Essa inibição ocorre até mesmo em meio a uma superexpressão de receptores de andrógenos e em células tumorais resistentes à antiandrógenos. O tratamento com enzalutamida diminui o crescimento das células tumorais, além de ser capaz de induzir a morte celular e a regressão do tumor. Em ensaios pré-clínicos, a enzalutamida não apresentou atividade agonista sobre o receptor de andrógeno [86].

2.5. Status de regulamentação

Enzalutamida possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde dezembro de 2014, com indicação aprovada como antineoplásico para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração, em adultos que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos, após falha de TPA. Também tem uso aprovado para tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração em adultos que já tenham recebido terapia com docetaxel, câncer de próstata não metastático resistente à castração e câncer de próstata metastático sensível à castração sem uso de docetaxel concomitante, e aprovação em monoterapia ou em combinação com leuprolida, para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático sensível à castração com recidiva bioquímica de alto risco [85].

3. REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

Uma revisão sistemática de literatura foi conduzida com o objetivo de investigar a eficácia e segurança de enzalutamida no tratamento de pacientes com CPHSnm com RBQ. A revisão sistemática seguiu as Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaios Clínicos Randomizados [87]. Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICOT (Tabela 6).

Tabela 6. Questão estruturada no formato PICOT para pesquisa de evidências de efetividade e segurança.

PICOT	Descrição
População	Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático em recorrência bioquímica de alto risco* após terapia local
Intervenção	Enzalutamida + TPA
Comparador	Placebo + TPA
Desfechos	SLM (desfecho primário) SG Tempo até tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica Tempo até progressão do PSA Suspensão do tratamento na semana 36 Qualidade de vida Segurança (eventos adversos grau ≥3)
Tipo de estudo	ECRs Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com ou sem meta-análises

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

Pergunta: Enzalutamida é eficaz e segura no tratamento de pacientes com CPHSnm com RBQ de alto risco?

A escolha da TPA como comparadora justifica-se por ser um tratamento amplamente difundido no Brasil. Apesar de não estar listada no Rol da ANS, o tratamento é recomendado não apenas por sociedades médicas como a SBOC, como também pelo Ministério da Saúde [35,88]. Conforme indicado na Nota Técnica nº 20 da ANS, há uma abertura para considerar tecnologias alternativas que não estejam especificamente listadas no Rol da ANS, especialmente quando não há uma opção equivalente disponível. Isso se alinha com a abordagem de oferecer o melhor tratamento possível baseado em evidências atuais e práticas clínicas correntes [89]. O uso de TPA, incluindo a leuprolida como comparador reflete a prática clínica atual e fornece um

benchmark relevante para avaliar a eficácia e segurança da enzalutamida. Por fim, não há medicamento aprovado para o tratamento de CPHSnm com RBQ de alto risco, população nichada em fase inicial do câncer. Esse entendimento é relevante para o entendimento e correta definição de PICOT e avaliação econômica.

3.1. Metodologia

3.1.1 Estratégia de busca

As buscas eletrônicas foram realizadas utilizando como data de corte outubro de 2023 nas seguintes bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de avaliação de tecnologia em saúde e instituições correlatas. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.

3.1.2 Critérios inclusão

- Estudo do tipo ensaio clínico randomizado (ECR) ou revisão sistemática;
- População de pacientes com CPHSnm em RBQ de alto risco após terapia local;
- Inelegibilidade para RT.

3.1.3 Critérios exclusão

- Registros de estudos em andamentos;
- Estudos com outras intervenções;
- Ensaios clínicos sem comparador ou não randomizados.

3.1.4 Processo de seleção dos estudos

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e triaram os estudos para inclusão na revisão através de leitura dos títulos e resumos. Após, cada artigo triado como positivo foi lido na íntegra para a confirmação sobre a inclusão no estudo pelos revisores. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como os motivos para exclusão estão apresentados no Anexo 2.

A extração de dados foi realizada por dois revisores, com os resultados dos estudos sendo reportados na sua forma original. Nos casos em que múltiplos artigos reportaram os resultados de um único estudo e houvesse discordância entre os resultados, o relato do artigo mais recente foi utilizado como referência.

Nos casos sem consenso sobre a inclusão ou extração de dados, um terceiro revisor foi consultado, sendo responsável pela decisão final.

3.1.5 Avaliação do risco de viés metodológico e qualidade de evidência

Para avaliação do risco de viés e qualidade metodológica dos ECRs foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* – versão 2.0 (RoB 2.0) [90]. Estudos com múltiplas publicações tiveram como referência a publicação do primeiro artigo com seus resultados. No caso de incertezas sobre a metodologia utilizada, buscou-se descrições da metodologia em publicações mais recentes.

3.1.6 Qualidade da evidência

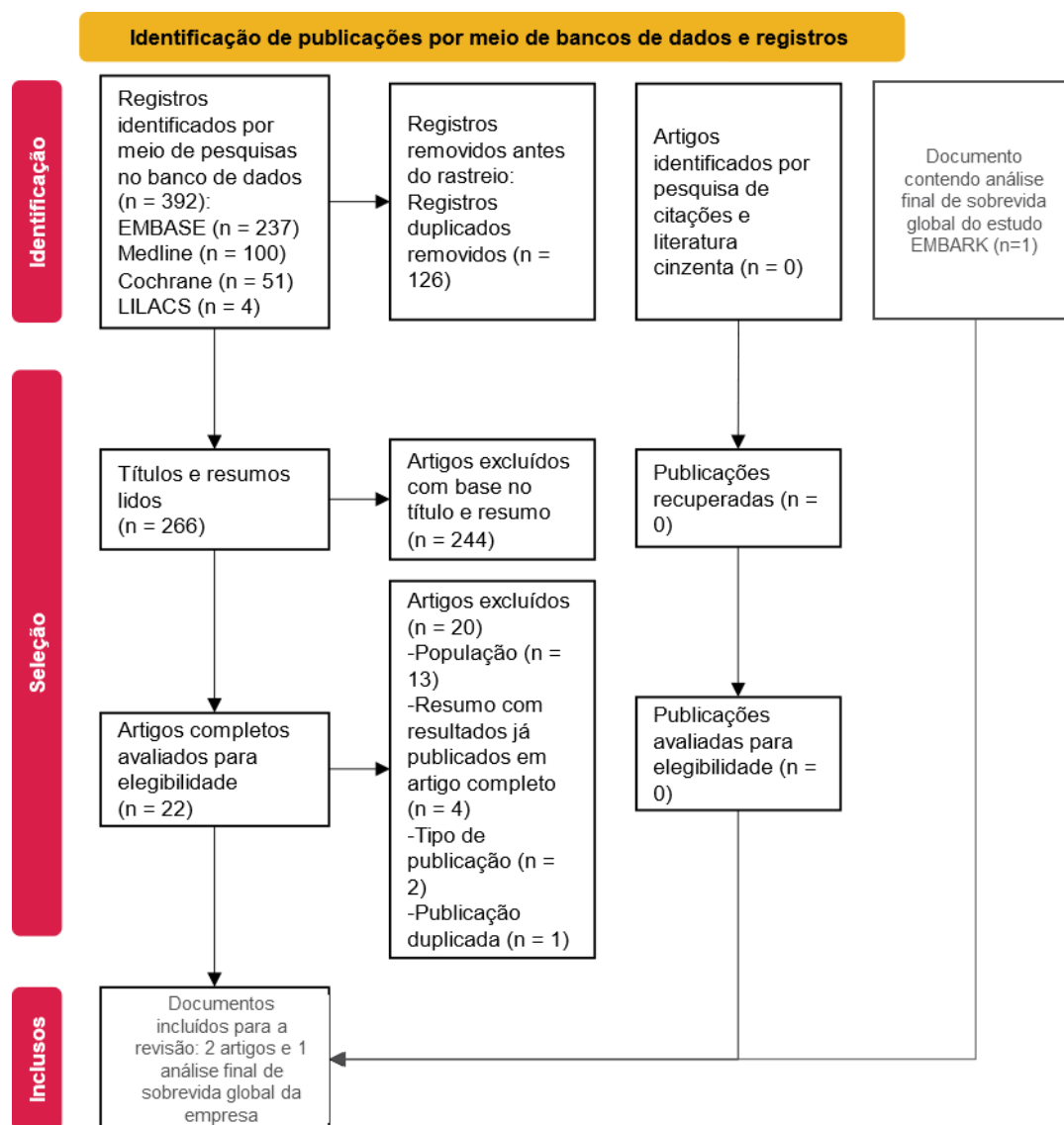
Segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde [91], deve-se levar em consideração outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção. Utilizou-se o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para avaliação da qualidade de evidência.

3.2. Resultados

A busca em bases de dados resultou em 392 artigos, entre os quais 126 eram publicações duplicadas, restando 266 artigos para triagem (Figura 5). No processo de triagem, 246 títulos e resumos foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de inclusão e exclusão da presente revisão sistemática, restando 22 artigos para leitura completa. A leitura completa dos artigos resultou na exclusão de 13 artigos por terem a população inadequada, 2 artigos devido ao tipo de publicação, 4 artigos em forma de resumo cujos dados já haviam sido publicados em outros artigos completos e 1 artigo pois identificou-se que era uma publicação duplicada. Desta forma, restaram 2 artigos incluídos na revisão sistemática, todos descrevendo os resultados do estudo EMBARK [20,21]. A lista completa de artigos excluídos após a leitura completa está disponível no Anexo 2.

Externamente à revisão, foi adicionado documento confidencial relativo aos dados finais de sobrevida global do estudo EMBARK, cujos quais serão apresentados em plenária da European Society of Clinical Oncology (ESMO) em outubro de 2025.

Figura 5. Fluxograma PRISMA utilizado na revisão sistemática.



3.2.1 Estudo EMBARK [21,92,93]

O estudo EMBARK foi um ECR de Fase 3, estudando a eficácia e segurança de enzalutamida em pacientes com CPHSnm apresentando RBQ de alto risco. Foram identificadas duas publicações de estudos científicos do estudo EMBARK, uma publicação principal que descreveu os principais achados do estudo, incluindo o perfil de eficácia e segurança [21], e outra publicação que descreveu os desfechos reportados por pacientes e qualidade de vida [92].

Desenho do estudo e metodologia

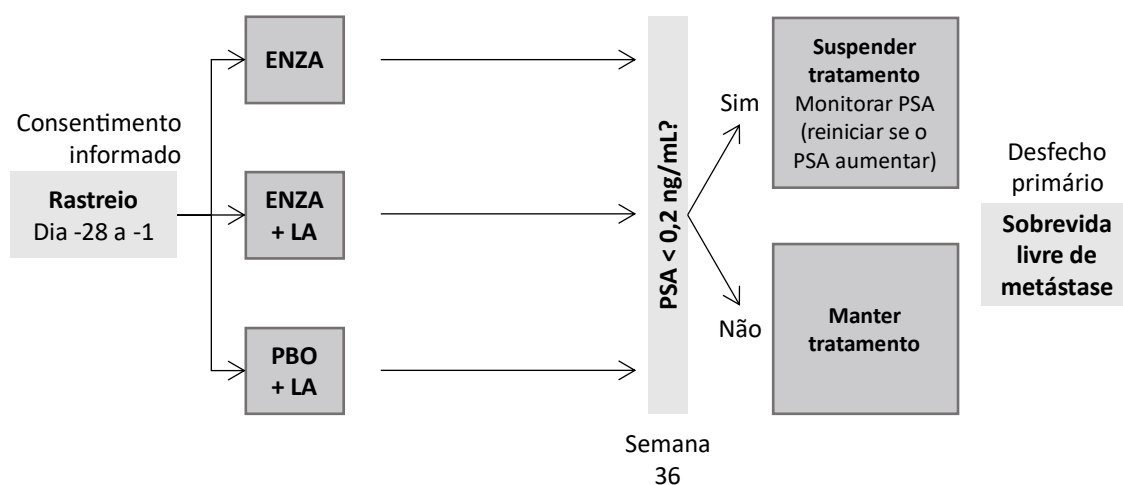
EMBARK foi um estudo internacional de Fase 3, randomizado e controlado por placebo, de enzalutamida + leuprolida (terapia combinada), monoterapia com enzalutamida e placebo + leuprolida em homens com CPHSnm com RBQ de alto risco progredindo após prostatectomia radical ou radioterapia ou ambos (Figura 6). Apensar de não ser o foco desse dossiê, é

importante ressaltar que o tratamento com monoterapia de enzalutamida foi aberto e sugerido pelo *Food and Drug Administration* (FDA) durante a fase de desenvolvimento do estudo (permitindo que os pacientes soubessem se receberiam ou não castração química), enquanto os tratamentos os braços de enzalutamida + leuprolida e placebo + leuprolida foram cegados. Em pacientes com PSA indetectável na semana 36, os tratamentos atribuídos a cada grupo foram suspensos a partir da semana 37, permitindo avaliar benefícios de longo prazo sem a continuidade do tratamento. Quimioterapia citotóxica ou TPA prévia (exceto terapia hormonal 9 meses ou mais antes do recrutamento) não foram permitidas. O desfecho primário de eficácia foi a SLM nos grupos de tratamento combinado, incluindo desfecho secundário de SLM com enzalutamida em monoterapia vs. placebo + leuprolida. A randomização central (1:1:1) foi utilizada para designar os pacientes a um dos grupos de tratamento do estudo. Os medicamentos foram administrados da seguinte forma:

- Enzalutamida administrada via oral como quatro cápsulas com 40 mg uma vez por dia (160 mg/dia), com ou sem alimentos;
- Cápsulas de placebo, idênticas em aparência às cápsulas de enzalutamida, administradas da mesma maneira que a enzalutamida;
- Acetato de leuprolida (acetato de leuprorelina), 22,5 mg, dado como uma única injeção intramuscular ou subcutânea a cada 12 semanas.

A randomização foi estratificada por PSA de triagem ≤ 10 ng/mL versus >10 ng/mL, tempo de duplicação do PSA ≤ 3 meses versus >3 a ≤ 9 meses e terapia hormonal prévia versus sem terapia hormonal prévia.

Figura 6. Desenho esquemático do estudo EMBARK.



Avaliação primária: Imagem radiográfica a cada aproximadamente 6 semanas

ENZA: enzalutamida; LA: acetato de leuprolida; PBO: placebo; PSA: antígeno prostático específico.

Durante a realização do estudo, o PSA foi monitorizado a cada 3 meses ou antes, se suspeita clínica de progressão. O tratamento do estudo foi continuado de forma ininterrupta na ausência de progressão da doença até a avaliação central do laboratório na semana 36. Na semana 37, era permitido a suspensão do tratamento para pacientes cujo valor de PSA fosse indetectável ($<0,2$ ng/mL) na semana 36, conforme determinado pelo laboratório central. Este período sem tratamento foi chamado no estudo de “treatment holiday”. Após, PSA e testosterona foram avaliados a cada 3 meses pelo laboratório central.

Todos os pacientes tiveram seguimento de segurança após a descontinuação permanente do tratamento do estudo, aproximadamente 30 dias após a última dose do medicamento. Acompanhamento de longo prazo ocorreu após o seguimento de segurança (a cada 12 semanas).

Desfechos

O desfecho primário foi SLM no grupo de combinação, comparado ao grupo com placebo + leuprolida, e foi definido como o tempo desde a randomização até a data da primeira evidência de progressão baseada na imagem, de acordo com uma análise central, ou morte por qualquer causa.

Desfechos secundários chave foram SLM no grupo monoterapia comparado com o grupo utilizando placebo + leuprolida, tempo até a progressão de PSA, tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica e SG. Desfechos secundários adicionais foram segurança e o tempo até o seguinte: metástase distante, reinício de terapia hormonal, desenvolvimento de resistência à castração, progressão sintomática, primeiro evento esquelético sintomático (EES) e primeira deterioração na qualidade de vida, avaliada com o escore total do *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P). Adicionalmente, foi avaliada a proporção de pacientes que puderam ficar sem tratamento a partir da semana 37 por apresentarem PSA indetectável. Pacientes nesse grupo (*treatment holiday*), apresentaram os benefícios do tratamento sem custos ou incidência de eventos adversos no longo prazo.

Análise estatística

A população analisada por intenção de tratar foi definida como todos os pacientes que foram aleatoriamente designados para o tratamento do estudo (independentemente de terem ou não recebido o tratamento) e foi utilizada para todas as análises de eficácia e análises de resultados reportados pelos pacientes. Além disso, todas as análises de eficácia incorporaram os fatores de estratificação utilizados na randomização, a menos que apontado de outra forma. As

comparações entre os grupos de tratamento foram entre o grupo de combinação de enzalutamida + leuprolida (terapia combinada) versus placebo + leuprolida, e entre monoterapia de enzalutamida versus placebo + leuprolida.

As análises de eficácia incluíram testes para o desfecho primário de SLM para enzalutamida e leuprolida versus placebo e leuprolida, e todos os três desfechos secundários (tempo até progressão de PSA, tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica, e SG) para as comparações de combinações. Além disso, SLM, tempo até progressão de PSA, tempo até a primeira terapia antineoplásica, e SG foram testados para monoterapia versus placebo + leuprolida.

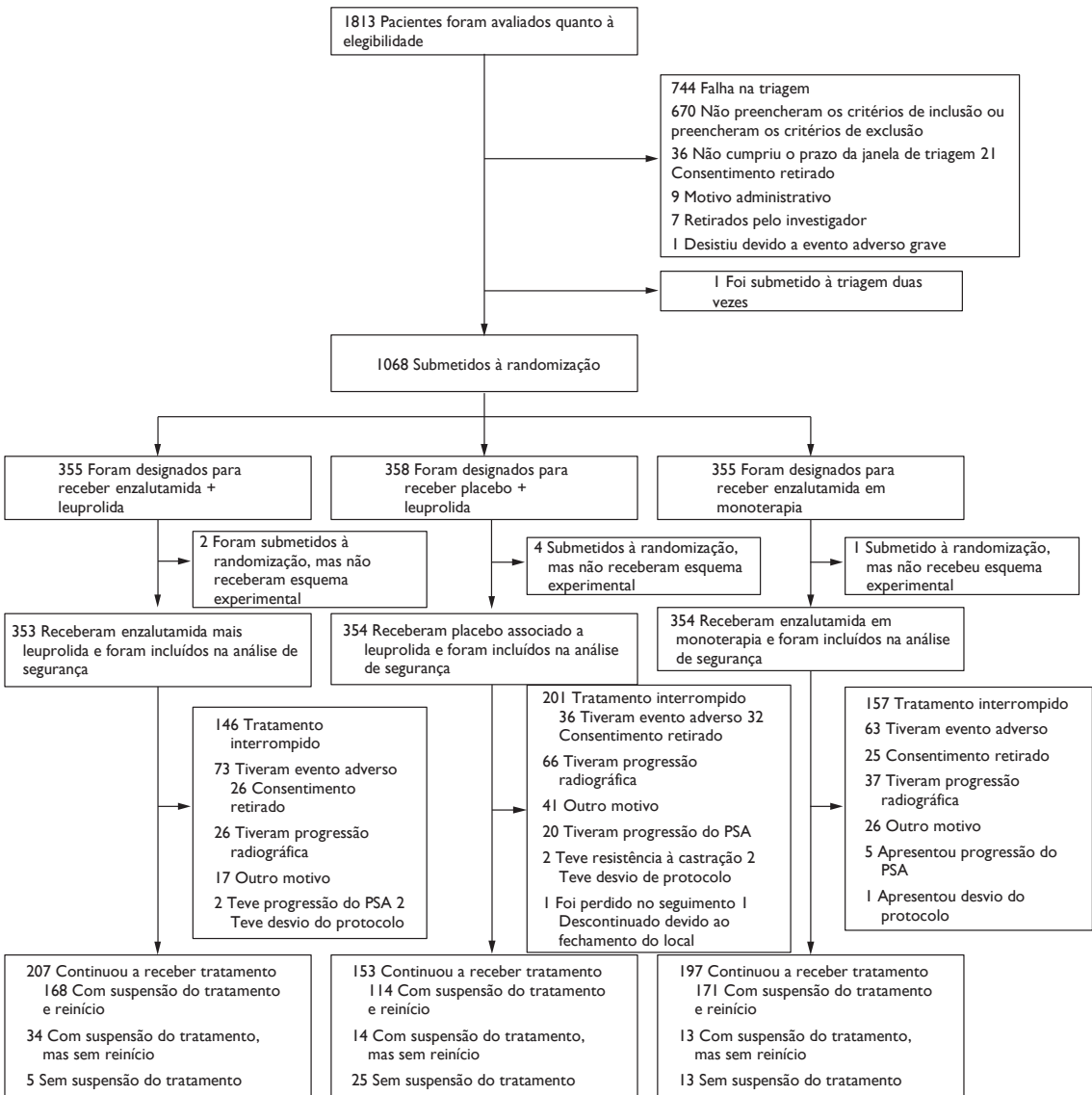
Se o teste para o desfecho primário fosse significativo no nível alfa bilateral completo de 0,05, os desfechos secundários chaves para os grupos de combinação deveriam ser testados com um alfa bilateral de 0,02, utilizando uma abordagem hierárquica/sequencial para preservar a taxa de erro Tipo I. O alfa restante de 0,03 foi alocado para comparar SLM, bem como outros desfechos secundários chave para monoterapia com ENZA versus PBO + LA. O alfa para SG dependia do alfa restante de testes anteriores dos outros desfechos, tanto das comparações de tratamento de combinação quanto de monoterapia, e do ajuste de Haybittle-Peto para a análise intermediária de SG.

A população de segurança foi definida como todos os pacientes que receberam qualquer quantidade do medicamento do estudo e foi usada para todas as análises de segurança (com base no tratamento recebido; não o tratamento designado).

Pacientes incluídos

Entre janeiro de 2015 e agosto de 2018, um total de 1068 pacientes recrutados em 244 locais em 17 países foram submetidos à randomização. Desses, 355 pacientes foram alocados a receber enzalutamida + leuprolida, 358 para receber leuprolida + placebo, e 355 para receber enzalutamida em monoterapia (Figura 7).

Figura 7. Recrutamento, randomização e tratamento no EMBARK.



Adaptado de Freedland, et al., 2023 [21]. PSA: antígeno prostático específico.

Observação: A taxa de interrupção de tratamento foi consistente com outros estudos sobre agentes hormonais. É importante ressaltar que a suspensão programada da terapia na 37ª semana (última linha da figura acima) foi definida em protocolo e faz parte dos objetivos do estudo EMBARK, não se configurando como perda de pacientes no estudo.

Entre os pacientes inclusos, a maioria eram brancos (83,2%), e a mediana de idade foi 69 anos (intervalo 49 a 93). O tempo mediano de duplicação do PSA foi 4,9 meses (intervalo 0,9 a 18,9), e o nível mediano de PSA foi 5,2 ng/mL (intervalo 1,0 a 308,3). As características clínicas e demográficas de base do estudo estão apontadas na Tabela 7.

Tabela 7. Características clínicas e demográficas de base da população do estudo EMBARK.

Característica	Enzalutamida + Leuprolida (N = 355)	Placebo + leuprolida (N = 358)	Enzalutamida Monoterapia (N = 355)
Idade mediana (intervalo) — ano	69 (51–87)	70 (50–92)	69 (49–93)

Característica	Enzalutamida + Leuprolida (N = 355)	Placebo + leuprolida (N = 358)	Enzalutamida Monoterapia (N = 355)
Grupo de idade — n. (%)			
<65 anos	81 (22,8)	91 (25,4)	91 (25,6)
65 a <75 anos	201 (56,6)	180 (50,3)	174 (49,0)
≥75 anos	73 (20,6)	87 (24,3)	90 (25,4)
Raça ou grupo étnico — n. (%)†			
Branco	293 (82,5)	301 (84,1)	295 (83,1)
Asiático	26 (7,3)	26 (7,3)	26 (7,3)
Negro	16 (4,5)	16 (4,5)	15 (4,2)
Índio americano ou nativo do Alasca	4 (1,1)	1 (0,3)	0
Nativo do Havaí ou outra ilha do Pacífico	1 (0,3)	0	0
Outros	5 (1,4)	9 (2,5)	5 (1,4)
Não reportado	10 (2,8)	5 (1,4)	14 (3,9)
Região geográfica — n. (%)			
América do Norte	144 (40,6)	137 (38,3)	133 (37,5)
Europa	130 (36,6)	128 (35,8)	146 (41,1)
Restante do mundo	81 (22,8)	93 (26,0)	76 (21,4)
Escore de Performance ECOG — n. (%)‡			
0	328 (92,4)	336 (93,9)	321 (90,4)
1	26 (7,3)	21 (5,9)	34 (9,6)
>1	1 (0,3)	0	0
Dados faltantes	0	1 (0,3)	0
Tempo de duplicação do PSA — n. (%)			
≤3 m	69 (19,4)	80 (22,3)	76 (21,4)
>3 a 6 m	187 (52,7)	142 (39,7)	164 (46,2)
>6 a 9 m	98 (27,6)	135 (37,7)	114 (32,1)
Dados faltantes	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)
Mediana do tempo de duplicação do PSA (intervalo) — m§	4,6 (0,9–9,6)	5,0 (1,1–10,8)	5,0 (1,0–18,9)
Nível sérico de PSA mediano (intervalo) — ng/ml	5,0 (1,0–308,3)	5,5 (1,1–163,3)	5,3 (1,1–37,0)
Hormonioterapia prévia — n. (%)			
Sim	107 (30,1)	113 (31,6)	112 (31,5)
Não	248 (69,9)	245 (68,4)	243 (68,5)
Terapia definitiva primária — n. (%)			
Apenas prostatectomia	90 (25,4)	75 (20,9)	99 (27,9)
Apenas radioterapia	86 (24,2)	104 (29,1)	90 (25,4)
Prostatectomia e radioterapia	179 (50,4)	179 (50,0)	166 (46,8)

Fonte: Adaptado de Freedland, et al., 2023 [21]. PSA: antígeno prostático específico. *As porcentagens podem não totalizar 100 devido ao arredondamento. †Raça ou etnia foi relatada pelos pacientes. A categoria "Outros" inclui pacientes que se identificaram como múltiplas raças ou grupos étnicos. ‡As pontuações de status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) variam de 0 a 5, com pontuações mais altas indicando maior incapacidade. §O tempo de duplicação do PSA na linha de base foi calculado com base em uma sequência de valores de PSA testados ao longo do tempo durante o período de inscrição. Alguns valores de tempo de duplicação do PSA basais excederam o limite de inscrição de menos de 9 meses devido a discrepâncias nos valores de PSA limitados nos

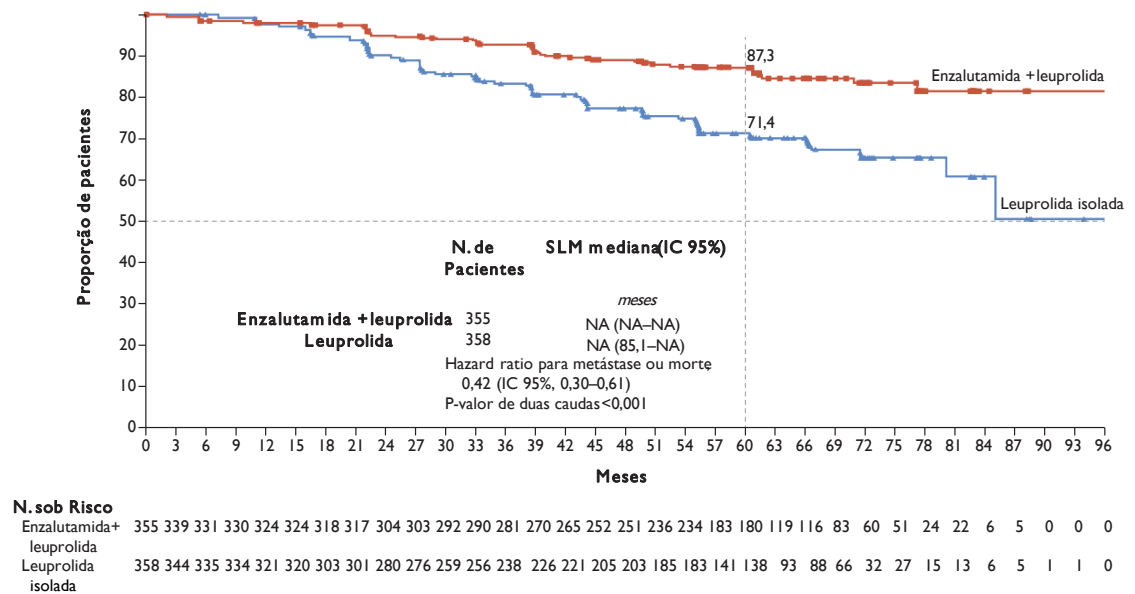
formulários de relato de caso em comparação com os valores usados para o cálculo da inscrição. PSA: antígeno prostático específico; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Resultados de eficácia

O tempo mediano de seguimento de pacientes foi inicialmente reportado em 60,7 meses [21]. Na atualização da sobrevida global, o seguimento contou com *follow up* de 94 meses [93]. A revisão central independente e cega apontou que 45 pacientes (12,7%) no grupo em combinação e 92 pacientes (25,7%) no grupo placebo + leuprolida apresentaram progressão baseada na imagem ou morreram.

A SLM foi 87,3% (intervalo de confiança de 95% [IC 95%] 83,0 a 90,6) no grupo em combinação com enzalutamida e 71,4% (IC 95% 65,7 a 76,3) no grupo placebo com leuprolida (Figura 8). Dessa forma, o risco de metástase ou morte foi 57,6% menor com a combinação do que com placebo + leuprolida, uma diferença significativa (*hazard ratio* [HR] 0,42, IC 95% 0,30 a 0,61, P <0,0001). O número necessário para tratar (NNT) para o desfecho SLM foi calculado em 6,3. Esse benefício da combinação comparado a placebo + leuprolida foi observado em todos os subgrupos pré-estabelecidos que apresentaram tamanho amostral suficiente para análise, incluindo pacientes com tempo menor de duplicação de PSA (≤3 meses e 3 a 6 meses).

Figura 8. Sobrevida livre de metástases em pacientes tratados com enzalutamida + leuprolida comparada a placebo + leuprolida.

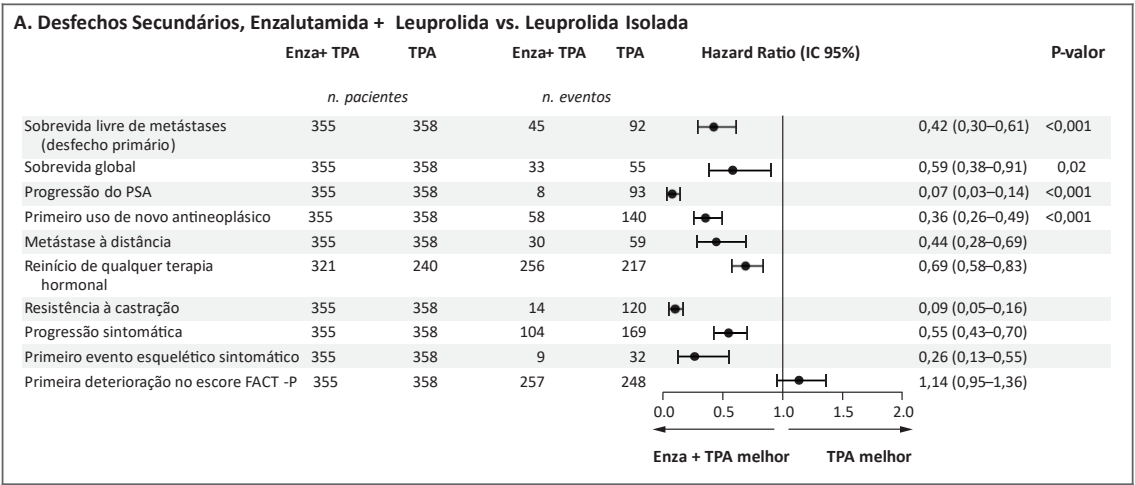


Fonte: Freedland et al., 2023 [21]. Curva de Kaplan-Meier para SLM, definida como o tempo desde a randomização até a data da primeira evidência de progressão baseada em imagens ou morte por qualquer causa, no grupo de combinação em comparação com o grupo com placebo e leuprolida. Para calcular o *hazard ratio*, foi utilizado um modelo de regressão de Cox com grupo experimental como única covariável, com estratificação de acordo com o nível de PSA na triagem, tempo de duplicação do PSA e terapia hormonal prévia, conforme relatado no sistema interativo de resposta. Um *hazard ratio* inferior a 1 indica superioridade de enzalutamida + leuprolida comparada a placebo + leuprolida. Os valores de P bilateral foram determinados com base em um teste log-rank, estratificado de

acordo com o nível de PSA na triagem, tempo de duplicação do PSA e terapia hormonal anterior, conforme relatado no sistema interativo de resposta. A duração do acompanhamento foi definida como o tempo desde a randomização até a data de corte dos dados. O acompanhamento médio foi de 60,7 meses no grupo de combinação, 60,6 meses no grupo com placebo + leuprolida e 60,7 meses no grupo de monoterapia. Os quadrados e triângulos em cada painel indicam dados censurados. Os valores na linha vertical tracejada em cada painel representam a sobrevida livre de metástase em 5 anos. SLM: sobrevida livre de metástases; NA: não alcançado.

O percentual estimado de pacientes livres de terapia antineoplásica em 5 anos foi de 83,0% com combinação (IC 95% 78,3 a 86,8) e 61,7% no grupo com placebo + leuprolida (IC 95% 56,1 a 66,8). Pacientes em uso de enzalutamida combinada com TPA tiveram risco significativamente menor de progressão do PSA do que pacientes com placebo + leuprolida (HR em combinação 0,07, IC 95% 0,03 a 0,14; $P < 0,001$). O tempo até o uso de primeira terapia antineoplásica foi maior com enzalutamida + leuprolida do que com placebo + leuprolida (HR com combinação 0,36, IC 95% 0,26 a 0,49; $P < 0,001$). Ao comparar com o grupo utilizando placebo + leuprolida, a terapia combinada resultou em tempo maior até metástase distante, progressão sintomática e primeiro EES. Enzalutamida + leuprolida também resultou em risco menor de resistência à castração e retomada de qualquer terapia hormonal do que placebo + leuprolida. Os desfechos secundários do estudo do EMBARK podem ser visualizados na Figura 9.

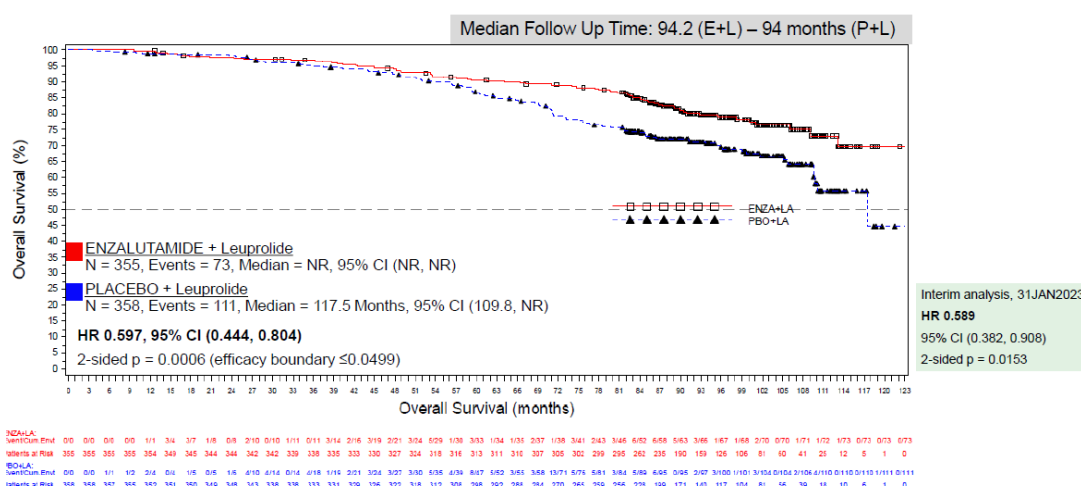
Figura 9. Desfechos secundários do EMBARK (análise por intenção de tratar).



Fonte: Adaptado de Freedland et al., 2023 [21]. Os *hazard ratios* foram calculados com base em um modelo de regressão de Cox com o grupo de estudo como a única covariável, com estratificação de acordo com o nível de PSA na triagem, tempo de duplicação do PSA e terapia hormonal prévia, conforme relatado no sistema interativo de resposta. Um *hazard ratio* inferior a 1 indica superioridade isoladamente placebo + leuprolida. Os valores P bilaterais foram calculados com base em um teste log-rank, com estratificação de acordo com o nível de PSA na triagem, tempo de duplicação do PSA e terapia hormonal prévia, conforme relatado no sistema interativo de resposta. A duração do acompanhamento foi definida como o tempo desde a randomização até a data de corte dos dados. O acompanhamento médio para sobrevida livre de metástases foi de 60,7 meses no grupo de combinação e 60,6 meses no grupo com placebo + leuprolida. O acompanhamento médio para a sobrevida global foi de 66,0 meses no grupo de combinação, 66,2 meses no grupo com placebo + leuprolida. FACT-P denota Avaliação Funcional da Terapia do Câncer – Próstata. FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*; PSA: antígeno prostático específico.

Em relação à sobrevida global, na primeira publicação do estudo EMBARK [21], a evolução para óbito foi observada em 33 pacientes no grupo em combinação e 55 pacientes com placebo + leuprolida; já na análise final da sobrevida global, após acompanhamento de 94 meses, o número de óbitos observados foi respectivamente de 73 (79,4%) e 111 (68,9%). Na data de corte da primeira publicação (5 anos de seguimento), o HR para morte na comparação entre combinação e placebo + leuprolida foi 0,59 (IC 95% 0,38 a 0,91; P = 0,02 [limite de eficácia de análise interina, P ≤0,0001]). Na atualização dos dados finais de sobrevida global, o HR para morte foi 0,59 (IC 95% 0,44 a 0,80; P = 0,0006 [limite de significância estatística de ≤0,049]) e o NNT=9,5, **sugerindo robustez nos achados e a importância da terapia combinada na população estudada.** (Figura 10).

Figura 10. Sobrevida global observada em pacientes tratados com enzalutamida + leuprolida comparado a placebo + leuprolida.



Fonte: Adaptado de Freedland et al., 2023 [21] e . SLM: sobrevida livre de metástases.

Pacientes cujos níveis de PSA atingiram níveis indetectáveis (<0,2 ng/mL) na semana 36 tiveram seus tratamentos suspensos. No grupo em combinação, 90,9% dos pacientes tiveram o tratamento suspenso com uma mediana de 20,2 meses (intervalo 5,7 a 87,9); 43,9% desses pacientes não receberam tratamento por mais de 24 meses. Um total de 67,8% dos pacientes no grupo com placebo + leuprolida tiveram tratamento suspenso (mediana 16,8 meses, intervalo 3,4 a 83,0); 32,1% não receberam tratamento por mais de 24 meses.

Qualidade de vida [92]

Os desfechos relacionados à qualidade de vida foram descritos em uma publicação de outro artigo com base no estudo EMBARK [92]. Os desfechos relatados pelos pacientes foram coletados no início e a cada 12 semanas até progressão da doença ou fim do estudo. Para cada instrumento de qualidade de vida, comparou-se a mudança entre o resultado no seguimento e

o valor de base. A coleta de desfechos reportados por pacientes foi obtida em 90% dos pacientes no início do tratamento, e continuou alta ($\geq 85\%$) nos três grupos de tratamento até a semana 205, momento em que as taxas de preenchimento começaram a divergir devido à redução da amostra.

No início do tratamento, todos os grupos apresentavam alta qualidade de vida relacionada à saúde. Para a pior dor, o tempo até primeira deterioração (TTPD) mediano foi de 19,35 meses com placebo e leuprolida e 13,93 meses com a enzalutamida + leuprolida (HR 1,08; IC 95% 0,89 a 1,30). O tempo até confirmação da deterioração (TTCD) mediano foi de 66,27 meses com placebo + leuprolida e 80,00 meses com terapia enzalutamida + leuprolida (HR 0,82; IC 95% 0,65 a 1,04). Para a pontuação total do FACT-P, o TTPD mediano foi de 11,10 meses com placebo + leuprolida e 8,31 meses com enzalutamida + leuprolida (HR 1,14; IC 95% 0,95 a 1,36). O TTCD mediano foi de 36,53 meses com placebo e leuprolida e 38,77 meses com enzalutamida e leuprolida (HR 1,04; IC 95% 0,85 a 1,28).

O estudo sobre qualidade de vida concluiu que ambos os grupos de intervenção (enzalutamida + leuprolida e enzalutamida em monoterapia), quando comparados a placebo + leuprolida, proporcionam os benefícios clínicos preservando uma alta qualidade de vida nos pacientes em RBQ de alto risco de câncer de próstata.

Segurança

Nenhum novo sinal de segurança foi relatado ao se comparar com o histórico de avaliação de segurança do produto. Na publicação inicial do estudo EMBARK (Tabela 8), os eventos adversos mais comuns (ocorrendo em $\geq 10\%$ dos pacientes) no grupo de combinação e no grupo com placebo + leuprolida foram ondas de calor e fadiga. A sensibilidade mamária ocorreu em 1,4% dos pacientes no grupo de combinação e 1,1% no grupo de placebo + leuprolida. O tratamento foi descontinuado devido a eventos adversos em 73 de 353 pacientes (20,7%) no grupo de combinação e 36 de 354 pacientes (10,2%) no grupo com placebo + leuprolida. O evento adverso mais comum que levou à descontinuação foi fadiga (ocorrendo em 12 pacientes [3,4%] no grupo de combinação, 4 pacientes [1,1%] no grupo com placebo + leuprolida e 8 pacientes [2,3%] no grupo de monoterapia). **Em todos os grupos, os eventos adversos que levaram à morte não foram considerados pelos investigadores do local como relacionados ao tratamento. Todos os eventos adversos reportados na primeira publicação do estudo EMBARK são consistentes com os dados de 94 meses de acompanhamento.**

Tabela 8. Eventos Adversos (População de Segurança).*

Evento	Enzalutamida + Leuprolida (N = 353)		Placebo + leuprolida	
	Qualquer N(%)	Grau ≥3 N(%)	Qualquer N(%)	Grau ≥3 N(%)
Qualquer evento adverso	343 (97,2)	164 (46,5)	345 (97,5)	151 (42,7)
Evento adverso relacionado ao tratamento	305 (86,4)	62 (17,6)	283 (79,9)	31 (8,8)
Evento adverso grave	123 (34,8)	110 (31,2)	112 (31,6)	100 (28,2)
Evento adverso grave relacionado ao tratamento	26 (7,4)	22 (6,2)	8 (2,3)	7 (2,0)
Evento adverso que levou à redução da dose	25 (7,1)	11 (3,1)	16 (4,5)	5 (1,4)
Evento adverso que levou à descontinuação permanente do tratamento	73 (20,7)	31 (8,8)	36 (10,2)	19 (5,4)
Evento adverso que levou ao óbito†	6 (1,7)	—	3 (0,8)	—
Eventos adversos mais comuns‡				
Ondas de calor	243 (68,8)§	2 (0,6)	203 (57,3)§	3 (0,8)
Fadiga	151 (42,8)§	12 (3,4)	116 (32,8)§	5 (1,4)
Artralgia	97 (27,5)	5 (1,4)	75 (21,2)	1 (0,3)
Hipertensão	82 (23,2)	2 (0,6)	69 (19,5)	0
Quedas	74 (21,0)	3 (0,8)	51 (14,4)	2 (0,6)
Lombalgia	60 (17,0)	1 (0,3)	54 (15,3)	0
Diarreia	49 (13,9)	2 (0,6)	31 (8,8)	1 (0,3)
Constipação	46 (13,0)	0	31 (8,8)	0
Hematúria	42 (11,9)	7 (2,0)	44 (12,4)	3 (0,8)
Insônia	42 (11,9)	2 (0,6)	37 (10,5)	0
Náusea	42 (11,9)	0	29 (8,2)	0
Dor no braço ou perna	41 (11,6)	1 (0,3)	36 (10,2)	0
Astenia	39 (11,0)	2 (0,6)	21 (5,9)	1 (0,3)
Tontura	39 (11,0)	1 (0,3)	37 (10,5)	0
Cefaleia	39 (11,0)	3 (0,8)	32 (9,0)	0
Incontinência urinária	34 (9,6)	2 (0,6)	28 (7,9)	1 (0,3)
Ginecomastia	29 (8,2)	0	32 (9,0)	0

Evento	Enzalutamida + Leuprolida (N = 353)		Placebo + leuprolida	
Doença do coronavírus 2019	27 (7,6)	2 (0,6)	36 (10,2)	4 (1,1)
Edema periférico	27 (7,6)	0	37 (10,5)	1 (0,3)
Infecção do trato urinário	27 (7,6)	1 (0,3)	26 (7,3)	2 (0,6)
Perda de peso	24 (6,8)	1 (0,3)	12 (3,4)	0
Dor mamilar	11 (3,1)	0	4 (1,1)	0
Sensibilidade mamária	5 (1,4)	0	4 (1,1)	0

*Os pacientes da população de segurança foram avaliados de acordo com o tratamento que receberam. São mostrados os eventos adversos que ocorreram desde o momento da primeira dose do regime experimental até 30 dias após a descontinuação permanente. A duração mediana do tratamento, excluindo a suspensão do tratamento, foi de 44,3 meses (intervalo de 0,1 a 111) entre os pacientes que receberam enzalutamida mais leuprolida e 40,7 meses (intervalo de 0,7 a 111) entre os pacientes que receberam placebo + leuprolida. A duração mediana do tratamento total, incluindo o período da interrupção programada, foi respectivamente de 80,1 (0,1 a 118) e 55,8 (0,7 a 121) meses; já a mediana de suspensão programada da terapia foi respectivamente de 19,3 (1,4 a 109) e 16,6 (3,4 a 110) meses. Os eventos adversos foram classificados de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer, versão 4.03. As porcentagens podem não totalizar 100 devido a arredondamentos. † Os eventos adversos que levaram à morte foram eventos adversos de grau 5; nenhum foi considerado pelo investigador como relacionado ao tratamento. ‡ Os eventos adversos mais comuns incluem aqueles que ocorreram em pelo menos 10% dos pacientes. § Estes acontecimentos estiveram entre os acontecimentos adversos mais comuns relacionados com o tratamento (ocorrendo em ≥30% dos pacientes).

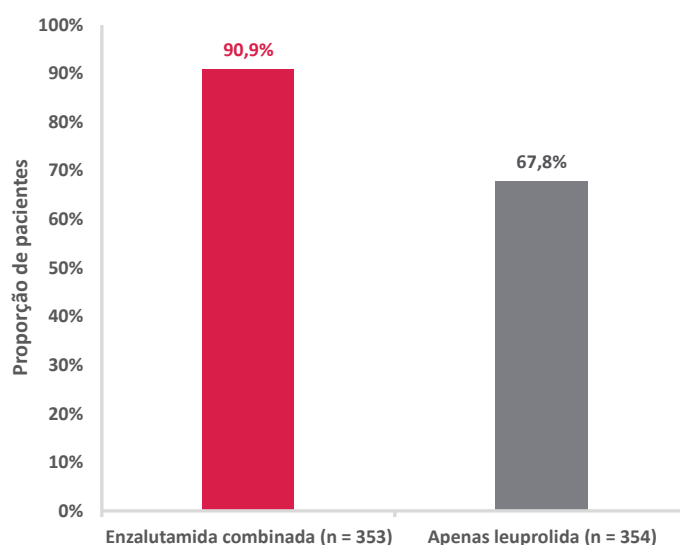
Eventos adversos agrupados (eventos de tipo semelhante agrupados) de interesse especial foram relatados em 304 pacientes (86,1%) no grupo de combinação e em 286 (80,8%) no grupo com placebo + leuprolida. Os eventos adversos agrupados de interesse especial mais comuns que ocorreram em pelo menos 10% dos pacientes em todos os grupos foram fadiga, quedas, fraturas, hipertensão e eventos musculoesqueléticos; a maioria tinha gravidade inferior a grau 3. As fraturas foram mais comuns no grupo de combinação (65 pacientes [18,4%]) do que no grupo com placebo + leuprolida (48 pacientes [13,6%]). O comprometimento cognitivo e de memória ocorreu em 53 pacientes (15,0%) no grupo de combinação e em 23 pacientes (6,5%) no grupo com placebo + leuprolida. Foram relatadas convulsões em 4 pacientes (1,1%) no grupo de combinação e em nenhum paciente no grupo com placebo + leuprolida.

Interrupção programada do tratamento conforme protocolo

Para pacientes que demonstraram PSA indetectável na 37ª semana, foi ofertado a possibilidade de suspender o tratamento para preservar o paciente de efeitos de toxicidade e aumentar a qualidade de vida. A mediana de suspensão programada da terapia foi respectivamente de 19,3 (1,4 a 109) e 16,6 (3,4 a 110) meses para enzalutamida + TPA e TPA monoterapia. Cerca de 90% dos pacientes expostos à enzalutamida + TPA se beneficiaram dessa interrupção programada,

conforme a Figura abaixo a qual retrata o percentual de pacientes que se tornaram elegíveis à interrupção na 37ª semana. (Figura 11)

Figura 11. Percentual de pacientes com PSA indetectável na 37ª semana.



A duração mediana do tratamento, excluindo a suspensão do tratamento, foi de 44,3 meses (intervalo de 0,1 a 111) entre os pacientes que receberam enzalutamida mais leuprolida e 40,7 meses (intervalo de 0,7 a 111) entre os pacientes que receberam placebo + leuprolida. A duração mediana do tratamento total, incluindo o período da interrupção programada, foi respectivamente de 80,1 (0,1 a 118) e 55,8 (0,7 a 121) meses.

Interpretação

O estudo EMBARK foi conduzido para testar a eficácia de enzalutamida no tratamento de pacientes com CPHSm com recidiva bioquímica de alto risco [94–96], com a hipótese de que enzalutamida + leuprolida aumente a SLM e SG em pacientes com RBQ de alto risco. Tais hipóteses foram comprovadas por meio das análises publicadas no estudo EMBARK e na análise final da SG apresentadas nesse documento [21,93].

A eficácia clínica do tratamento com enzalutamida foi muito significativa, com a proporção de pacientes sem progressão do PSA em 5 anos foi 97,4% com enzalutamida + leuprolida vs. 70,0% com placebo + leuprolida (NNT = 3,6). Houve uma redução de 58% no risco de metástases ou óbito no seguimento com enzalutamida + leuprolida, com um NNT de 6,3. O desfecho primário de SLM é altamente relevante, uma vez que há uma alta correlação entre SLM e SG [15,16,97], e a evolução com metástases está associada a dor e morbidade relacionada com a doença [98]. Tal fato foi comprovado por meio dos dados sem precedentes de melhor sobrevida global da combinação enzalutamida + TPA, com redução do risco de óbito de 40%.

As incorporações prévias de enzalutamida no Rol da ANS foram com base no benefício de SLM [99,100]. Em todas as ocasiões a SG fora correlacionável com SLM e, novamente, no estudo EMBARK o uso de enzalutamida proporcionou melhor SLM e SG em fase precoce da doença. Uma proporção significativamente maior de pacientes com enzalutamida + leuprolida atingiram níveis indetectáveis de PSA em 36 semanas e puderam interromper o tratamento, comparado a placebo + leuprolida (90,9% vs. 67,8%, NNT = 4,3), demonstrando que a maioria dos pacientes utilizam enzalutamida + TPA por um tempo reduzido, limitando o impacto financeiro do tratamento no sistema de saúde. Essa abordagem é inovadora, permitindo que 9 em cada 10 pacientes fiquem livres do tratamento (*treatment holiday*) a partir da semana 37, tendo os benefícios do tratamento sem custos adicionais ou eventos adversos adicionais.

Com um seguimento mediano de 60,7 meses, enzalutamida + leuprolida melhoraram significativamente a SLM, comparado ao grupo com placebo + leuprolida, sem piora no tempo até o declínio do escore FACT-P – o tratamento leva a benefícios clínicos significativos sem comprometimento da qualidade de vida. Além disso, o perfil de segurança de enzalutamida foi consistente com os efeitos adversos já conhecidos de enzalutamida em pacientes com câncer de próstata. Os achados do estudo EMBARK apontam um efeito positivo de enzalutamida, com ambos os grupos com enzalutamida mostrando benefício significativo no ganho de SLM, tempo até a progressão do PSA, tempo até o primeiro uso de medicamento antineoplásico, tempo até metástase distante, metástase sintomática ou primeiro EES.

3.3. Avaliação da qualidade metodológica

A análise de risco de viés de ECRs utilizou a ferramenta RoB 2.0 [90], que inclui os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes dos desfechos (*missing outcome data*), mensuração dos desfechos (*measurement of the outcomes*), seleção dos resultados reportados (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

Os desfechos avaliados possuíram risco de viés baixo, pois não houve incertezas sobre a presença de vieses no processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados de resultados ausentes, fragilidades na forma de medição do resultado ou risco de seleção do resultado relatado. Com relação à qualidade de vida, aponta-se algumas preocupações com relação à avaliação dos desfechos, uma vez que o braço de monoterapia de enzalutamida não foi cegado (Figura 12).

Figura 12. Risco de viés metodológico do estudo EMBARK, incluso na revisão sistemática.

Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Global	
Sobrevida livre de metástases	+	+	+	+	+	+	+ Baixo risco
Sobrevida global	+	+	+	+	+	+	! Algumas preocupações
Tempo até terapia neoplásica	+	+	+	+	+	+	- Alto risco
Duração do tratamento	+	+	+	+	+	+	
Qualidade de vida	+	+	+	!	+	+	D1 Processo de randomização
Segurança	+	+	+	+	+	+	D2 Desvios das intervenções pretendidas
							D3 Dados de desfechos faltantes
							D4 Avaliação do desfecho
							D5 Seleção do desfecho reportado

D1-5: domínio 1-5.

3.4. Avaliação da qualidade de evidência

Na síntese de evidências utilizando a metodologia GRADE, observou-se na comparação entre a enzalutamida + leuprolida e placebo + leuprolida uma alta qualidade de evidência para os desfechos SLM, tempo até tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica e possibilidade de suspensão do tratamento, enquanto os outros desfechos tiveram rebaixamento da evidência por imprecisão. Na comparação entre monoterapia com enzalutamida e placebo + leuprolida, o desfecho suspensão do tratamento teve qualidade de evidência alta, enquanto os outros desfechos tiveram qualidade de evidência moderada, com rebaixamento por imprecisão (Tabela 9).

Tabela 9. Tabela síntese de evidências utilizando a metodologia GRADE.

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

Desfecho	Qualidade de evidência (GRADE)	Efeito do tratamento (IC 95%)	Efeito absoluto (para cada 100 pessoas tratadas, com horizonte temporal de 5 anos)
Qualidade de vida (tempo até primeira deterioração no FACT-P)	Moderada (1)	HR 1,14 (0,95 a 1,36)	ND
Segurança (eventos grau 3/4)*	Moderada (1)	46,5% vs. 42,7%	4 eventos a mais (-1 a 9)
Segurança (eventos grau 3/4)*	Moderada (1)	50,0% vs. 42,7%	7 eventos a mais (2 a 13)

1: evidência rebaixada por imprecisão na estimativa de efeito. *Intervalo de confiança calculado utilizando aproximação binomial devido à indisponibilidade da informação na publicação do artigo. ND: não disponível; SLM: sobrevida livre de metástases; SG: sobrevida global; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*; HR: *hazard ratio*; PSA: antígeno prostático específico.

3.5. Discussão sobre as evidências

Pacientes com CPHSnm em RBQ de alto risco encontram-se em um cenário com a doença localizada, estável e sem metástases à distância. Uma vez que a doença progride com metástases, a doença passa a ter um impacto substancialmente maior em qualidade de vida e custos para o sistema de saúde. O EMBARK obteve sucesso na demonstração de benefício no desfecho primário, SLM, demonstrando eficácia em evitar a progressão do câncer de próstata para o estágio metastático (enzalutamida + leuprolida vs. placebo + leuprolida: HR 0,42 [0,3 a 0,61], qualidade de evidência alta)]. Esse achado possui implicações clínicas, humanísticas e econômicas significativas, pois o medicamento demonstra efetividade em evitar a progressão para o estágio metastático, que é progressivo e com maior impacto na qualidade de vida e utilização de recursos em saúde. A SLM correlaciona-se com a SG, e tal fato foi comprovado com os dados finais de SG do estudo EMBARK, dado a magnitude de efeito (HR=0,59) significância estatística e clínica, a redução do risco de óbito foi classificada como alto nível de certeza na escala GRADE.

Pacientes no EMBARK com PSA <0,2 ng/mL na semana 36 podiam suspender o tratamento. Isso ocorreu em 90,9% dos pacientes utilizando enzalutamida + leuprolida e 67,8% dos pacientes com placebo + leuprolida (qualidade de evidência alta para enzalutamida + leuprolida). Esse desfecho aponta um maior controle da doença em pacientes com enzalutamida, além da possibilidade de interromper o tratamento precocemente, evitando custos prolongados com medicamentos e a continuidade de eventos adversos, o que é possível para 9 em cada 10 pacientes que utilizam enzalutamida + leuprolida.

Além disso, um maior número de pacientes utilizando enzalutamida estavam livres de utilizar outra terapia antineoplásica no seguimento (83% com enzalutamida + leuprolida, e 61,7% com placebo + leuprolida, qualidade de evidência alta para enzalutamida + leuprolida). Com esse benefício, reduz-se o custo de terapias subsequentes, além da ocorrência de eventos adversos com outros medicamentos.

A coleta de desfechos reportados por pacientes aponta que os pacientes apresentam poucos ou nenhum sintoma ao iniciar o tratamento, a enzalutamida + leuprolida proporciona uma alta qualidade de vida com sua utilização.

Com relação à segurança, não foram evidenciados novos sinais de preocupação, com perfil de segurança de enzalutamida semelhante ao observado em estudos prévios.

Esses achados apoiam o perfil favorável de eficácia e segurança de enzalutamida para uso em terapia combinada com leuprolida no tratamento de pacientes com CPHSnm em RBQ de alto risco.

4. AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (ATS)

A avaliação da enzalutamida para tratamento de CPHSnm com RBQ foi apenas concluída pela agência Canadense de ATS, onde foi incorporada em 26 de Novembro de 2024 [101]. A Astellas não realizará submissão ao NICE.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão sistemática sobre a efetividade de enzalutamida no tratamento de pacientes com CPHSnm em RBQ identificou o estudo EMBARK, um estudo internacional de Fase 3, randomizado, controlado por placebo. O estudo EMBARK avaliou a eficácia e segurança da enzalutamida + TPA versus TPA + placebo em homens com CPHSnm e recidiva bioquímica (RBQ) de alto risco. Os achados do estudo, envolvendo 1068 pacientes, revelam uma melhora na sobrevida, uma redução no risco de metástase ou morte para pacientes tratados com enzalutamida, estabelecendo um novo padrão para o manejo dessa condição.

Os resultados mostram benefícios de alto significado clínico, além de oferecer a possibilidade de interromper o tratamento com segurança na 37ª semana. O tratamento não compromete significativamente a qualidade de vida ou aumenta significativamente os eventos adversos graves, o que destaca sua alta tolerabilidade e segurança.

Além disso, a capacidade de suspender o tratamento com segurança pode oferecer um benefício econômico substancial, ao reduzir os custos relacionados ao tratamento contínuo da doença. Essa característica, associada à prevenção da progressão para o estágio metastático, aponta para uma abordagem que altera a trajetória da doença, oferecendo aos pacientes uma chance de manter a qualidade de vida, impedir a evolução para o estágio terminal e incurável e reduzir a carga econômica para o sistema de saúde.

Os resultados do estudo EMBARK trazem uma contribuição importante para o tratamento do câncer de próstata, ao demonstrar que a adição de enzalutamida ao regime de tratamento para CPHSnm com RBQ de alto risco oferece benefícios estatisticamente significativos e clinicamente relevantes. Esses resultados reforçam a necessidade de incluir a enzalutamida, seja em combinação com TPA ou como monoterapia, como estratégia no tratamento de CPHSnm com RBQ. Este avanço representa um progresso não apenas na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, mas também na eficácia do manejo do câncer de próstata, destacando o potencial da enzalutamida para reduzir o impacto econômico futuro e transformar o padrão de cuidado nessa condição.

6.REFERÊNCIAS

- [1] National Cancer Institute (NCI). Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER); Cancer stat facts: prostate cancer. 2019. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (accessed October 15, 2023).
- [2] Globocan. Estimated number of deaths in 2020, worldwide, all cancers, males, all ages 2020 2020. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=1&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0&population_group_globocan_id (accessed October 15, 2023).
- [3] Globocan. Prostate Cancer fact sheet 2022. <https://gco.iarc.fr/today/en/fact-sheets-cancers> (accessed April 20, 2024).
- [4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guideline in oncology: prostate cancer 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (accessed October 15, 2023).
- [5] Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2020;31:1119–34. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>.
- [6] Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D’Amico A V., Dmochowski RR, et al. Variation in the Definition of Biochemical Recurrence in Patients Treated for Localized Prostate Cancer: The American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel Report and Recommendations for a Standard in the Reporting of Surgical Outcomes. *Journal of Urology* 2007;177:540–5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.10.097>.
- [7] Vickers AJ, Brewster SF. PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. *Br J Med Surg Urol* 2012;5:162–8. <https://doi.org/10.1016/j.bjmsu.2011.08.006>.
- [8] Guimarães JLM. Câncer de Próstata Metastático. *Rev Bras Oncologia Clínica* 2007;7–12.

- [9] Logothetis CJ, Lin S-H. Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. *Nat Rev Cancer* 2005;5:21–8. <https://doi.org/10.1038/nrc1528>.
- [10] Vanagas G, Mickevičienė A, Ulys A. Does quality of life of prostate cancer patients differ by stage and treatment? *Scand J Public Health* 2013;41:58–64. <https://doi.org/10.1177/1403494812467503>.
- [11] Svensson J, Lissbrant IF, Gauffin O, Hjälm-Eriksson M, Kilany S, Fagerlund K, et al. Time spent in hormone-sensitive and castration-resistant disease states in men with advanced prostate cancer, and its health economic impact: registry-based study in Sweden. *Scand J Urol* 2021;55:1–8. <https://doi.org/10.1080/21681805.2020.1851762>.
- [12] Ko GC, Hansen R, Carlson J. Comparing costs and health care resource utilization between nmHSPC and mHSPC patients: a retrospective claims analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 2022;28:287–95. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.28.3.287>.
- [13] Vargas Alves RJ, Beck da Silva Etges AP, Tiscoski KA, de Lara LR, de Medeiros Zelmanowicz A, Polanczyk CA. The cost of metastatic prostate cancer using time-driven activity-based costing. *Int J Technol Assess Health Care* 2021;37:e60. <https://doi.org/10.1017/S0266462321000271>.
- [14] Yoshida L. Custo de tratamento do câncer de próstata resistente à castração por meio da aplicação da técnica Delphi no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. *Jornal Brasileiro de Economia Da Saúde* 2019;11:142–52. <https://doi.org/10.21115/JBES.v11.n2.p142-52>.
- [15] Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O, et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:3097–104. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.9987>.
- [16] Xie W, Ravi P, Buyse M, Halabi S, Kantoff P, Sartor O, et al. Validation of metastasis-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in localized prostate cancer in the era of docetaxel for castration-resistant prostate cancer. *Annals of Oncology* 2024;35:285–92. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.017>.
- [17] Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, Humphreys EB, Carducci MA, Partin AW, et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int* 2012;109:32–9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10422.x>.

- [18] Abugharib A, Jackson WC, Tumati V, Dess RT, Lee JY, Zhao SG, et al. Very Early Salvage Radiotherapy Improves Distant Metastasis-Free Survival. *Journal of Urology* 2017;197:662–8. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.08.106>.
- [19] Wu B, Li SS, Song J, Pericone CD, Behl AS, Dawson NA. Total cost of care for castration-resistant prostate cancer in a commercially insured population and a medicare supplemental insured population. *J Med Econ* 2020;23:54–63. <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1678171>.
- [20] Freedland SJ, Gleave M, De Giorgi U, Rannikko A, Pieczonka CM, Tutrone RF, et al. Enzalutamide and Quality of Life in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *NEJM Evidence* 2023;2. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2300251>.
- [21] Freedland SJ, de Almeida Luz M, De Giorgi U, Gleave M, Gotto GT, Pieczonka CM, et al. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2023;389:1453–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303974>.
- [22] Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol* 2019;10:63–89. <https://doi.org/10.14740/wjon1191>.
- [23] Instituto Nacional do Câncer (INCA). Brasil: Estimativa de novos casos para o ano de 2023 2023. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil> (accessed February 6, 2023).
- [24] American Cancer Society. Tests to Diagnose and Stage Prostate Cancer 2022. <https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html> (accessed October 15, 2023).
- [25] EAU Guidelines (Edn.). Presented at the EAU Annual Congress Milan 2023.
- [26] National Cancer Institute hormone-sensitive prostate cancer. Hormone-sensitive prostate cancer n.d.
- [27] Moul J. Hormone naïve prostate cancer: predicting and maximizing response intervals. *Asian J Androl* 2015;17:929. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.152821>.
- [28] Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;71:630–42. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.002>.

- [29] Cancer Research UK. Metastatic prostate cancer 2022. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/prostate-cancer/metastatic-cancer> (accessed October 15, 2023).
- [30] Anantharaman A, Small EJ. Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17:625–33. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1333903>.
- [31] Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2016;375:1415–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606220>.
- [32] 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* 2013;14:149–58. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70560-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70560-0).
- [33] James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the “Docetaxel Era”: Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* 2015;67:1028–38. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.032>.
- [34] Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015;373:737–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503747>.
- [35] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. 2016.
- [36] Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - Próstata: doença avançada. 2025.
- [37] Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - Próstata: doença localizada. 2025.
- [38] EAU Guidelines (Edn.). EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer 2023 2023. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU->

EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-03-27-131655_pdv.pdf (accessed October 15, 2023).

- [39] Tourinho-Barbosa R, Srougi V, Nunes-Silva I, Baghdadi M, Rembeye G, Eiffel SS, et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: what does it mean? *International Braz j Urol* 2018;44:14–21. <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2016.0656>.
- [40] Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of Prostate Cancer–Specific Mortality Following Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *JAMA* 2005;294:433. <https://doi.org/10.1001/jama.294.4.433>.
- [41] Pound CR. Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591. <https://doi.org/10.1001/jama.281.17.1591>.
- [42] EAU Guidelines (Edn.). ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer 2022 2022. https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022_2022-04-25-063938_yfos.pdf (accessed October 15, 2023).
- [43] Virgo KS, Rumble RB, de Wit R, Mendelson DS, Smith TJ, Taplin M-E, et al. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39:1274–305. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03256>.
- [44] Falagario U, Bogdanovic D, Björnebo L, Abbadi A, Valdman A, Eklund M, et al. MP17-06 VALIDATION OF EAU RISK GROUPS FOR BIOCHEMICAL RECURRENCE AFTER RADIOTHERAPY AND RADICAL PROSTATECTOMY FOR PREDICTION OF PROSTATE CANCER MORTALITY. *Journal of Urology* 2023;209. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003237.06>.
- [45] Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, et al. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2019;75:967–87. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.011>.
- [46] D’AMICO A V., MOUL J, CARROLL PR, SUN L, LUBECK D, CHEN M-H. PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN DOUBLING TIME AS A SURROGATE END POINT FOR PROSTATE CANCER SPECIFIC MORTALITY FOLLOWING RADICAL PROSTATECTOMY OR RADIATION THERAPY. *Journal of Urology* 2004;172. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000141845.99899.12>.

- [47] Zelefsky MJ, Ben-Porat L, Scher HI, Chan HM, Fearn PA, Fuks ZY, et al. Outcome Predictors for the Increasing PSA State After Definitive External-Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:826–31. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.111>.
- [48] Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, Pei X, Zhang Z, Polkinghorn W, et al. The Natural History and Predictors of Outcome Following Biochemical Relapse in the Dose Escalation Era for Prostate Cancer Patients Undergoing Definitive External Beam Radiotherapy. *Eur Urol* 2015;67:1009–16. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.028>.
- [49] Morris MJ, Mota JM, Lacuna K, Hilden P, Gleave M, Carducci MA, et al. Phase 3 Randomized Controlled Trial of Androgen Deprivation Therapy with or Without Docetaxel in High-risk Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Surgery (TAX3503). *Eur Urol Oncol* 2021;4:543–52. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.04.008>.
- [50] Freedland SJ, De Giorgi U, Gleave M, Rosbrook B, Shen Q, Sugg J, et al. A phase 3 randomised study of enzalutamide plus leuprolide and enzalutamide monotherapy in high-risk non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer with rising PSA after local therapy: EMBARK study design. *BMJ Open* 2021;11:e046588. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046588>.
- [51] Chang AJ, Autio KA, Roach M, Scher HI. High-risk prostate cancer—classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:308–23. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.68>.
- [52] Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000;164:101–5.
- [53] Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. LONG-TERM BIOCHEMICAL DISEASE-FREE AND CANCER-SPECIFIC SURVIVAL FOLLOWING ANATOMIC RADICAL RETROPUBIC PROSTATECTOMY. *Urologic Clinics of North America* 2001;28:555–65. [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(05\)70163-4](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70163-4).
- [54] Liesenfeld L, Kron M, Gschwend JE, Herkommer K. Prognostic Factors for Biochemical Recurrence More than 10 Years after Radical Prostatectomy. *Journal of Urology* 2017;197:143–8. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.07.004>.
- [55] Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II—2020

Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2021;79:263–82. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.046>.

- [56] Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of Prostate Cancer–Specific Mortality Following Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *JAMA* 2005;294:433. <https://doi.org/10.1001/jama.294.4.433>.
- [57] Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Death in Patients With Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Prostate-Specific Antigen Doubling Time Subgroups and Their Associated Contributions to All-Cause Mortality. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:1765–71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.0572>.
- [58] Ward JF, Moul JW. Rising prostate-specific antigen after primary prostate cancer therapy. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2:174–82. <https://doi.org/10.1038/ncpuro0145>.
- [59] Holm M, Doveson S, Lindqvist O, Wennman-Larsen A, Fransson P. Quality of life in men with metastatic prostate cancer in their final years before death – a retrospective analysis of prospective data. *BMC Palliat Care* 2018;17:126. <https://doi.org/10.1186/s12904-018-0381-6>.
- [60] Crook JM, O’Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent Androgen Suppression for Rising PSA Level after Radiotherapy. *New England Journal of Medicine* 2012;367:895–903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1201546>.
- [61] Duchesne GM, Woo HH, King M, Bowe SJ, Stockler MR, Ames A, et al. Health-related quality of life for immediate versus delayed androgen-deprivation therapy in patients with asymptomatic, non-curable prostate cancer (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1192–201. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30426-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30426-6).
- [62] Hernandez RK, Wade SW, Reich A, Pirolli M, Liede A, Lyman GH. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer* 2018;18:44. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3922-0>.
- [63] Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, Trudeau V, Shariat SF, Kim SP, et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *Prostate* 2014;74:210–6. <https://doi.org/10.1002/pros.22742>.

- [64] Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:1165–74. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70442-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70442-X).
- [65] Lin S, Lin D, Li Y, Zhong L, Zhou W, Wu Y, et al. Disease burden of prostate cancer from 2014 to 2019: estimation from the Global Burden of Disease Study 2019 and Medical Expenditure Panel Survey. *Epidemiol Health* 2023:e2023038. <https://doi.org/10.4178/epih.e2023038>.
- [66] Svensson J, Lissbrant IF, Gauffin O, Hjälm-Eriksson M, Kilany S, Fagerlund K, et al. Time spent in hormone-sensitive and castration-resistant disease states in men with advanced prostate cancer, and its health economic impact: registry-based study in Sweden. *Scand J Urol* 2021;55:1–8. <https://doi.org/10.1080/21681805.2020.1851762>.
- [67] Asano E, Kim H, Del Aguila M, Navarro S, Fernandes R. Câncer de próstata com metástase óssea: impacto econômico para o Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. *Jornal Brasileiro de Economia Da Saúde* 2018;10:157–64. <https://doi.org/10.21115/JBES.v10.n2.p157-164>.
- [68] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: Prostate Cancer 2024. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (accessed March 5, 2024).
- [69] EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG. Guidelines: Prostate Cancer 2024. https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/treatment#note_445 (accessed May 10, 2024).
- [70] Morgan TM, Boorjian SA, Buyyounouski MK, Chapin BF, Chen DYT, Cheng HH, et al. Salvage Therapy for Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline Part III: Salvage Therapy After Radiotherapy or Focal Therapy, Pelvic Nodal Recurrence and Oligometastasis, and Future Directions. *Journal of Urology* 2024. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003890>.
- [71] Morgan TM, Boorjian SA, Buyyounouski MK, Chapin BF, Chen DYT, Cheng HH, et al. Salvage Therapy for Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline Part II: Treatment Delivery for Non-metastatic Biochemical Recurrence After Primary Radical Prostatectomy. *Journal of Urology* 2024. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003891>.

- [72] Morgan TM, Boorjian SA, Buyyounouski MK, Chapin BF, Chen DYT, Cheng HH, et al. Salvage Therapy for Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline Part I: Introduction and Treatment Decision-Making at the Time of Suspected Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. *Journal of Urology* 2024. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003892>.
- [73] European Society for Medical Oncology. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2022.
- [74] Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : cancer de la prostate. *Progrès En Urologie* 2020;30:S136–251. [https://doi.org/10.1016/S1166-7087\(20\)30752-1](https://doi.org/10.1016/S1166-7087(20)30752-1).
- [75] Leitlinien Programm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DKAGPOGCS GCA (AWMF). S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL 2021.
- [76] National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and management. 2019.
- [77] AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee guida carcinoma della prostata 2021. <https://www.iss.it/snlg-copertina> (accessed October 15, 2023).
- [78] Arranz Arijá JÁ, Cassinello Espinosa J, Climent Durán MÁ, Rivera Herrero F. SEOM clinical guidelines for treatment of prostate cancer. *Clinical and Translational Oncology* 2012;14:520–7. <https://doi.org/10.1007/s12094-012-0835-x>.
- [79] National Institute for Health Care and Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management. NG131. 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131> (accessed October 15, 2023).
- [80] Lowrance WT, Breau RH, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, et al. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I. *Journal of Urology* 2021;205:14–21. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001375>.
- [81] The Society of Oncological Pathologists of Greece (EOPE). Therapeutic administration protocols of antineoplastic drugs in patients with oncological diseases (8th Edition). 2021.

- [82] National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for patients® prostate cancer. 2022.
- [83] Danielson B, Saad F, So A, Morgan S, Hamilton RJ, Malone S, et al. Management algorithms for prostate-specific antigen progression in prostate cancer: Biochemical recurrence after definitive therapy and progression to non-metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Canadian Urological Association Journal* 2019;13. <https://doi.org/10.5489/cuaj.5600>.
- [84] D’Amico A V., Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen M-H. Surrogate End Point for Prostate Cancer-Specific Mortality After Radical Prostatectomy or Radiation Therapy. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2003;95:1376–83. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg043>.
- [85] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Xtandi (Enzalutamida): Bula do Medicamento. 2023.
- [86] Astellas Pharma. Data on file. Summary of product characteristics 2023.
- [87] Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaios Clínicos Randomizados 2012. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/diretrizes-metodologicas> (accessed November 3, 2022).
- [88] Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Diretrizes de tratamentos oncológicos - CPNPC: doença localizada e localmente avançada 2023.
- [89] Agência Nacional de Saúde Suplementar. NOTA TÉCNICA Nº 20/2022/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO. 2022.
- [90] Cochrane Library. RoB2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials 2011. <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials> (accessed February 8, 2022).
- [91] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021.
- [92] Freedland SJ, Gleave M, De Giorgi U, Rannikko A, Pieczonka CM, Tutrone RF, et al. Enzalutamide and Quality of Life in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *NEJM Evidence* 2023;2. <https://doi.org/10.1056/EVIDo2300251>.

- [93] Astellas & Pfizer. Dados finais de sobrevida global do estudo EMBARK. Confidencial. Submetido ao Congresso da European Society of Clinical Oncology (ESMO) de 2025. (anexo à documentação da enviada à ANS). 2025.
- [94] 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* 2022;40:837–46. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00941>.
- [95] 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* 2019;381:121–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903835>.
- [96] 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* 2019;37:2974–86. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799>.
- [97] Attard G, Murphy L, Clarke NW, Cross W, Jones RJ, Parker CC, et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *The Lancet* 2022;399:447–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02437-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02437-5).
- [98] Beaver JA, Kluetz PG, Pazdur R. Metastasis-free Survival — A New End Point in Prostate Cancer Trials. *New England Journal of Medicine* 2018;378:2458–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1805966>.
- [99] Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde: Anexo II - Diretrizes de Utilização para Cobertura de Procedimentos na Saúde Suplementar. 2021.
- [100] Agência Nacional de Saúde Suplementar. Atualização do Rol de Procedimentos em Saúde: Enzalutamida. 2020.
- [101] Canada's Drug Agency (CDA). Enzalutamide for the treatment of patients with non-metastatic castration-sensitive prostate cancer (nmCSPC) with biochemical recurrence at high risk of metastasis (high-risk BCR). <https://www.Cda-Amc.ca/Enzalutamide> 2024.

- [102] Pfizer. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROSPER) 2018. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02003924> (accessed November 30, 2023).
- [103] Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, Heidenreich A, Hirmand M, et al. Prosper: a Phase 3 Study of Enzalutamide in Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer (Crpc) Patients. *Annals of Oncology* 2014;25:iv277. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu336.49>.
- [104] Miller K, Mulders P, Freedland SJ, Scher H, Shore N, Park E, et al. EMBARK: A phase 3, randomized, efficacy and safety study of enzalutamide plus leuprolide, enzalutamide monotherapy and placebo plus leuprolide in men with high-risk nonmetastatic prostate cancer progressing after definitive therapy. *Annals of Oncology* 2016;27:vi264. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw372.53>.
- [105] Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018;378:2465–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800536>.
- [106] Attard G, Saad F, TOMBAL BF, Hussain M, Sternberg CN, Phung D, et al. Health-related quality of life (HRQoL) deterioration and pain progression in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC): Results from the PROSPER study. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:5010–5010. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5010.
- [107] Saad F, Penson D, Attard G, Hussain M, Sternberg C, Naidoo S, et al. MP52-19 IMPACT OF ENZALUTAMIDE ON PAIN AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN MEN WITH NON-METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER: PROSPER STUDY RESULTS. *Journal of Urology* 2018;199. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.1670>.
- [108] Tombal B, Hussain M, Penson D, Attard G, Sternberg CN, Phung D, et al. Patient-reported outcome measures in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: baseline data from the PROSPER trial. *Eur Urol* 2018;17:e870–1.
- [109] Tombal B, Saad F, Penson D, Hussain M, Sternberg CN, Morlock R, et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:556–69. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30898-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30898-2).

- [110] Chowdhury S, Oudard S, Uemura H, Joniau S, Pilon D, Lefebvre P, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Health-Related Quality of Life and Adverse Events of Apalutamide Versus Enzalutamide in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Adv Ther* 2020;37:512–26. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01157-4>.
- [111] De Giorgi U, Hussain M, Shore N, Fizazi K, Tombal B, Penson D, et al. Consistent survival benefit of enzalutamide plus androgen deprivation therapy in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: PROSPER subgroup analysis by age and region. *Eur J Cancer* 2021;159:237–46. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.10.015>.
- [112] Mulati Y, Fan Y, Yu W, Zhang Q, He Z. Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Oncol* 2021;11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.733202>.
- [113] MORI K, QUHAL F, KATAYAMA S, MOSTAFAEI H, LAUKHTINA E, SCHUETTFORT VM, et al. Androgen receptor axis-targeted agents for non-metastatic castration-resistant prostate cancer impact on overall survival and safety profile. *Minerva Urology and Nephrology* 2022;74. <https://doi.org/10.23736/S2724-6051.21.04431-1>.
- [114] Rodriguez-Vida A, Rodríguez-Alonso A, Useros-Rodríguez E, Lopez-Campos F, Amor-Carro O, Arribas-Ruiz A, et al. Impact of New Systemic Therapies in Overall Survival in Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2022;20:197.e1-197.e10. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2021.11.008>.
- [115] Shore ND, Luz M de A, De Giorgi U, Gotto GT, Haas GP, Ramirez-Backhaus M, et al. LBA02-09 EMBARK: A Phase 3 Randomized Study of Enzalutamide or Placebo Plus Leuprolide Acetate and Enzalutamide Monotherapy in High-risk Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *Journal of Urology* 2023;210:224–6. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003518>.
- [116] Hussain M, Sternberg CN, Efstathiou E, Fizazi K, Shen Q, Lin X, et al. Plain language summary: Can declines in prostate-specific antigen level indicate how long patients with advanced prostate cancer will live when treated with enzalutamide? *Future Oncology* 2023;19:1953–60. <https://doi.org/10.2217/fon-2023-0135>.
- [117] De Giorgi UFF, Freedland SJ, Gleave ME, Tutrone R, Bailen JL, Roos E, et al. 1777P Enzalutamide (enza) monotherapy for the treatment (tx) of prostate cancer with high-

risk biochemical recurrence (BCR): EMBARK secondary endpoints. *Annals of Oncology* 2023;34:S960–1. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2727>.

- [118] Freedland SJ, Gleave ME, De Giorgi UFF, Rannikko A, Pieczonka C, Sridharan S, et al. 1778P Treatment (tx) of high-risk biochemically recurrent prostate cancer with enzalutamide (enza) in combination with leuprolide acetate (LA): Secondary endpoints from EMBARK. *Annals of Oncology* 2023;34:S961. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2728>.
- [119] Freedland SJ, Gleave ME, De Giorgi UFF, Rannikko A, Pieczonka C, Tutrone R, et al. 1766MO Health-related quality of life (HRQoL) in nonmetastatic hormone-sensitive prostate cancer (nmHSPC) patients (pts) with high-risk biochemical recurrence (BCR) from the EMBARK study. *Annals of Oncology* 2023;34:S955. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2716>.

7.ANEXOS

Anexo 1. Estratégias de busca para evidências sobre efetividade e segurança.

Base de dados	Estratégia de pesquisa	Registros identificados
EMBASE	('prostate cancer'/exp OR 'prostate cancer':ti,ab) AND ('non-metastatic':ti,ab OR 'biochemical recurrence':ti,ab) AND 'enzalutamide':ti,ab AND (('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'randomized':ti,ab OR 'placebo':ti,ab OR 'drug therapy'/exp OR 'randomly':ti,ab OR 'trial':ti,ab OR 'groups':ti,ab) NOT ('animals'/exp NOT 'humans'/exp)) OR ('systematic review':ti OR 'systematic literature review':ti OR 'systematic evidence review':ti OR 'systematic review'/exp))	237
Pubmed	("prostate cancer"[MeSH Terms] OR "prostate cancer"[Title/Abstract]) AND ("non-metastatic"[Title/Abstract] OR "biochemical recurrence") AND enzalutamide[Title/Abstract] AND (("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) OR (systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic review[pt]))	100
Cochrane	#1 "prostate cancer" in Title, Abstract, Keywords #2 "non-metastatic" in Title, Abstract, Keywords OR "biochemical recurrence" in Title, Abstract, Keywords #3 enzalutamide in Title, Abstract, Keywords #4 #1 AND #2 AND #3	51
LILACS	("cancer de prostata" OR "prostate cancer") AND (enzalutamida OR "enzalutamide") AND ("ensaio clinico randomizado" OR "randomized clinical trial" OR "ensaio clinico controlado" OR "controlled clinical trial" OR randomizado OR "randomized" OR placebo OR aleatoriamente OR "randomly" OR ensaio OR "trial" OR grupos OR "groups" OR "revisao sistematica" OR "systematic review" OR "systematic literature review")	9

Anexo 2. Artigos excluídos após leitura completa.

ID	Título	Motivo para exclusão	Referência
Palmer, 2013	Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	População incorreta	[102]
Heidenreich, 2014	PROSPER: A phase 3 study of enzalutamide in non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients	População incorreta	[103]
Miller, 2016	EMBARK: A phase 3, randomized, efficacy and safety study of enzalutamide plus leuprolide, enzalutamide monotherapy and placebo plus leuprolide in men with high-risk nonmetastatic prostate cancer progressing after definitive therapy	Publicação consiste apenas no desenho do estudo	[104]
Hussain, 2018	Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer	População incorreta	[105]
Attard, 2018	Health-related quality of life (HRQoL) deterioration and pain progression in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC): Results from the PROSPER study	População incorreta	[106]
Saad, 2018	Impact of enzalutamide on pain and health-related quality of life in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: Prosper study results	População incorreta	[107]
Tombal, 2018	Patient-reported outcome measures in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: Baseline data from the PROSPER trial	População incorreta	[108]
Tombal, 2019	Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial	População incorreta	[109]
Chowdhury, 2020	Matching-Adjusted Indirect Comparison of Health-Related Quality of Life and Adverse Events of Apalutamide Versus Enzalutamide in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	População incorreta	[110]
Freedland, 2021	A phase 3 randomised study of enzalutamide plus leuprolide and enzalutamide monotherapy in high-risk non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer with rising PSA after local therapy: EMBARK study design	Publicação consiste apenas no desenho do estudo	[50]
De Giorgi, 2021	Consistent survival benefit of enzalutamide plus androgen deprivation therapy in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: PROSPER subgroup analysis by age and region	População incorreta	[111]

ID	Título	Motivo para exclusão	Referência
Mulati, 2021	Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	População incorreta	[112]
Mori, 2022	Androgen receptor axis-targeted agents for non-metastatic castration-resistant prostate cancer impact on overall survival and safety profile	População incorreta	[113]
Rodriguez, 2022	Impact of New Systemic Therapies in Overall Survival in Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis	População incorreta	[114]
Shore, 2023	LBA02-09 EMBARK: A Phase 3 Randomized Study of Enzalutamide or Placebo Plus Leuprolide Acetate and Enzalutamide Monotherapy in High-risk Biochemically Recurrent Prostate Cancer	Resumo com mesmos resultados publicados em artigo completo	[115]
Shore, 2023	EMBARK: A PHASE 3 RANDOMIZED STUDY OF ENZALUTAMIDE OR PLACEBO PLUS LEUPROLIDE ACETATE AND ENZALUTAMIDE MONOTHERAPY IN HIGH-RISK BIOCHEMICALLY RECURRENT PROSTATE CANCER	Publicação duplicada	[115]
Hussain, 2023	Plain Language Summary: Can declines in prostate-specific antigen level indicate how long patients with advanced prostate cancer will live when treated with enzalutamide?	População e tipo de estudo inadequados	[116]
De Giorgi, 2023	1777P Enzalutamide (enza) monotherapy for the treatment (tx) of prostate cancer with high-risk biochemical recurrence (BCR): EMBARK secondary endpoints	Resumo com mesmos resultados publicados em artigo completo	[117]
Freedland, 2023b	1778P Treatment (tx) of high-risk biochemically recurrent prostate cancer with enzalutamide (enza) in combination with leuprolide acetate (LA): Secondary endpoints from EMBARK	Resumo com mesmos resultados publicados em artigo completo	[118]
Freedland, 2023c	1766MO Health-related quality of life (HRQoL) in nonmetastatic hormone-sensitive prostate cancer (nmHSPC) patients (pts) with high-risk biochemical recurrence (BCR) from the EMBARK study	Resumo com mesmos resultados publicados em artigo completo	[119]