

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| LISTA DE TABELAS | 3 |
| LISTA DE FIGURAS | 4 |
| 1. Câncer de Próstata | 5 |
| 1.1. História natural da doença | 5 |
| 1.2. Epidemiologia do Câncer de Próstata Não Metastático Resistente à Castração (nmCRPC) | 6 |
| 2. Tratamentos Disponíveis | 7 |
| 2.1. Consenso Nacional | 8 |
| 2.1.1. Sociedade Brasileira de Urologia e Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica | 8 |
| 2.2. Diretrizes internacionais | 9 |
| 2.2.1. Estados Unidos | 9 |
| 2.2.2. NCCN | 9 |
| 2.2.3. Europa | 10 |
| 3. Carga da Doença | 10 |
| 3.1. Carga indireta da doença | 10 |
| 3.2. Carga direta da doença | 12 |
| 4. Necessidades não Atendidas para nmCRPC | 15 |
| 5. A tecnologia: Apalutamida | 16 |
| 5.1. Estrutura e Mecanismo de Ação | 16 |
| 5.2. Programa de Desenvolvimento Clínico | 16 |
| 6. Revisão Sistemática de Literatura | 17 |
| 6.1. Objetivo | 17 |
| 6.2. Pergunta Estruturada | 17 |
| 6.3. Critérios de Busca | 18 |
| 6.4. Resultados | 19 |
| 7. Evidências Clínicas | 20 |
| 7.1. Evidências de Eficácia | 20 |
| 7.1.1. <i>Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort</i> | 20 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 7.1.2. | <i>Estudo SPARTAN: “Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer”</i> | 24 |
| 7.2. | Evidências de Segurança | 29 |
| 7.2.1. | <i>“Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort”</i> | 29 |
| 7.2.2. | <i>“Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer”</i> | 30 |
| 7.3. | Evidências Adicionais | 31 |
| 7.3.1. | <i>“Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial”</i> | 31 |
| 7.3.2. | <i>“Association of Metastasis-Free Survival and Overall Survival in Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer”</i> | 33 |
| 7.3.3. | <i>“Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Apalutamide and Enzalutamide in the Treatment of Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer”</i> | 33 |
| 8. | Conclusões das Evidências Clínicas | 34 |
| 9. | Referências Bibliográficas | 36 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Tratamentos atuais para pacientes nmCRPC | 8 |
| Tabela 2 – Principais características dos estudos do programa de desenvolvimento de apalutamida | 16 |
| Tabela 3 - Estratégia de busca para a revisão sistemática de literatura | 17 |
| Tabela 4 - Termos de busca e bases de dados utilizadas | 19 |
| Tabela 5 - Estudos encontrados na revisão sistemática de literatura | 20 |
| Tabela 6 – Descrição de características demográficas e clínicas | 25 |
| Tabela 7 – Descrição dos principais eventos adversos descritos no estudo SPARTAN..... | 30 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Jornada do paciente com câncer de próstata | 6 |
| Figura 2 – Algoritmo de tratamento de nmCRPC. Adaptado da diretriz do NCCN (3) | 10 |
| Figura 3 – Escores dos subdomínios de qualidade de vida em pacientes nmCRPC e mCRPC | 12 |
| Figura 4 – Trajetória longitudinal ajustada dos custos de pacientes com câncer de próstata antes e depois da metástase..... | 13 |
| Figura 5 – Composição de custos por categoria. Adaptado de Asano et al (31) | 14 |
| Figura 6 - Fluxo de busca para a revisão sistemática de literatura | 19 |
| Figura 7 - Gráfico em cascata para (A) alteração dos níveis de PSA após 12 semanas e (B) resposta máxima de PSA em qualquer momento | 22 |
| Figura 8 - Desfechos secundários: (A) Tempo até à progressão de PSA; (B) sobrevida livre de metástase | 23 |
| Figura 9 – Estimativas de sobrevida livre de metástase do estudo SPARTAN..... | 26 |
| Figura 10 – Análises de subgrupo do estudo SPARTAN | 27 |
| Figura 11 – Tempo de até progressão de sintomas, sobrevida global, sobrevida livre de progressão secundária e tempo até progressão de PSA | 28 |
| Figura 12 – Escalas de fadiga e qualidade de vida de acordo com o tempo de tratamento | 32 |

1. Câncer de Próstata

No Brasil, o câncer de próstata é o segundo câncer mais frequente em homens, estando atrás apenas do câncer de pele não melanoma. Em 2018, estima-se que 68.220 novos casos de câncer de próstata foram diagnosticados, correspondendo a 62,12 novos casos/100.000 homens (1). A crescente incidência de câncer de próstata pode ser relacionada ao aumento da expectativa de vida da população brasileira, à melhor avaliação dos dados referentes a condição do paciente e à maior disponibilidade de métodos diagnósticos (2).

É a segunda principal causa de morte dentre as neoplasias no sexo masculino, totalizando 13% de todas as mortes (13.354 óbitos), o que exemplifica sua grande relevância para a saúde do homem (2).

1.1. História natural da doença

O câncer de próstata é geralmente diagnosticado como uma doença localizada e de característica assintomática, sendo tratada primariamente através da cirurgia de prostatectomia radical ou radioterapia (3). Aproximadamente um terço dos pacientes inicialmente tratados durante a doença localizada irá progredir para a fase de recidiva bioquímica, onde a progressão é definida pelo aumento dos níveis do antígeno prostático específico (PSA) após o tratamento primário. De acordo com as diretrizes definidas pela *European Association of Urology* (EAU) e da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), estes pacientes em recidiva bioquímica devem ficar em observação, fazer radioterapia de resgate, ou receber terapia de privação androgênica (ADT), que pode ser cirúrgica ou medicamentosa (3,4).

O tratamento com ADT interfere na produção de testosterona por feedback negativo, diminuindo a atividade tumoral, já que estes tumores dependem de androgênios para seu crescimento. Os pacientes em ADT encontram-se castrados (desde que testosterona < 50ng/ml). (5,6)

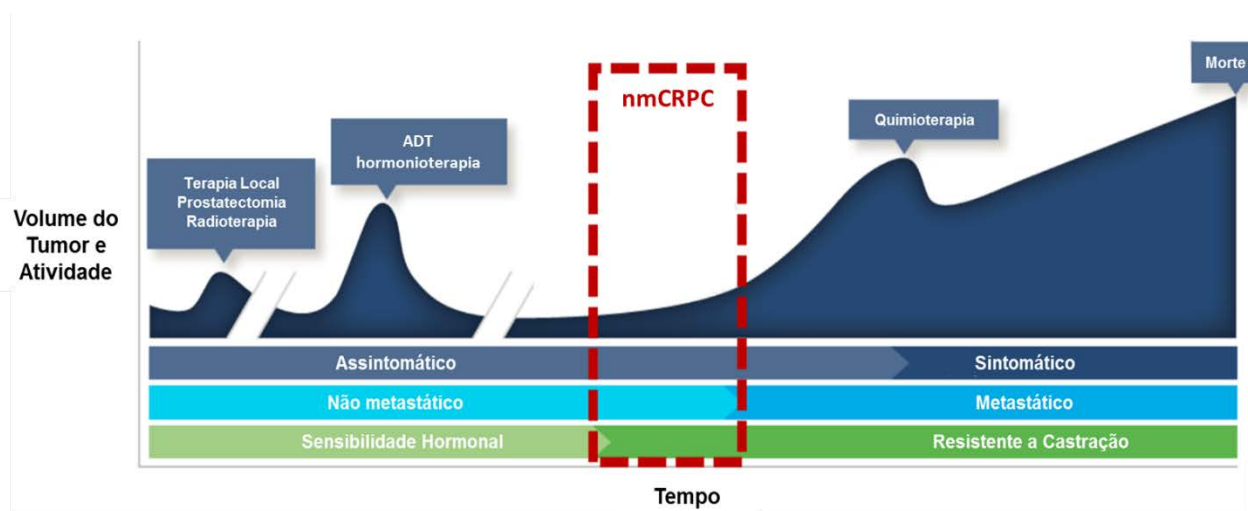
A despeito do tratamento com ADT, os níveis de PSA após um período tendem a se elevar novamente, o que caracteriza a progressão da doença e resistência à castração. O mecanismo exato dessa transição para a doença resistente à castração ainda não é totalmente compreendido, entretanto, sabe-se que independentemente dos níveis de hormônios andrógenos, o receptor androgênico (RA) permanece ativo e continua a impulsionar a

progressão do câncer de próstata (7,8). Este entendimento levou ao desenvolvimento de novos agentes que visam diminuir ainda mais a produção de andrógenos ou bloquear a função do RA (9).

Ainda a respeito da doença resistente à castração temos os seguintes estágios:

- **Câncer de próstata não-metastático resistente à castração (nmCRPC):** Pacientes que apresentem todas as características do câncer de próstata resistente à castração e não apresentem evidência radiológica de metástase (10).
- **Câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC):** Pacientes que apresentem todas as características de câncer de próstata resistente à castração e apresentem evidência radiológica de metástase (10).

Figura 1 - Jornada do paciente com câncer de próstata



ADT = terapia de privação androgênica; nmCRPC: câncer de próstata resistente à castração não metastático

1.2. Epidemiologia do Câncer de Próstata Não Metastático Resistente à Castração (nmCRPC)

Os pacientes com diagnóstico de nmCRPC representam uma parcela pequena da população total de pacientes com câncer de próstata, porém crítica para o tratamento (11). Variando de 4% a 7% nos Estados Unidos e na Europa, respectivamente (12–14). No Brasil,

dados sobre a prevalência de nmCRPC são escassos, com apenas uma estimativa de 2% publicada (13).

Os pacientes nmCRPC são classificados ainda em alto ou baixo risco (11,15). O grau de risco é associado ao tempo de duplicação do PSA (PSADT), sendo menores tempos de duplicação indicadores de maior risco do desenvolvimento de metástases, ou morte.

Pacientes com PSADT menor ou igual que 10 meses ($\text{PSADT} \leq 10$ meses) apresentam risco de morte 56% maior que pacientes com PSADT maior que 10 meses ($\text{PSADT} \geq 10$ meses). Com relação à progressão para metástase, o risco de pacientes com $\text{PSADT} \leq 10$ meses é ainda pior, 81% maior que pacientes com $\text{PSADT} \geq 10$ meses(11).

Estima-se que 38-65% dos pacientes nmCRPC sejam classificados como de alto risco (15). Ademais, como parte da história natural da doença, todos os pacientes nmCRPC irão, eventualmente, evoluir para o estágio metastático.

2. Tratamentos Disponíveis

Recentemente, foram aprovadas no Brasil a apalutamida e a enzalutamida como os únicos tratamentos que comprovam ganhos de sobrevida para pacientes nmCRPC de alto risco para desenvolver metástase. Desta forma, devido às aprovações recentes, ambas tecnologias não estão no rol de cobertura obrigatória da ANS e os pacientes do sistema suplementar de saúde seguem os tratamentos segundo o que as diretrizes de tratamento recomendam (3,4):

- Manutenção dos níveis de testosterona na castração (continuação com ADT);
- Inclusão em um ensaio clínico;
- Observação;
- Terapia hormonal de primeira geração (bicalutamida, flutamida, nilutamida, etc).

O ADT, juntamente com terapias hormonais de primeira geração, demonstrou benefícios modestos na resposta dos níveis de PSA em pacientes nmCRPC sem efeito em postergar metástases ou melhorar sobrevida (12,16,17). A Tabela 1 descreve os tratamentos antes da introdução de apalutamida e enzalutamida em pacientes nmCRPC.

Tabela 1 - Tratamentos atuais para pacientes nmCRPC

| Tratamento | Intervenção | Benefícios | Desvantagens |
|--------------------------------------|---|---|---|
| ADT | Orquiectomia bilateral, agonistas de LHRH ou antagonistas de LHRH | Benefício modesto na resposta do PSA | Benefício de SG de longo prazo não definido Associado a efeitos colaterais (calor, osteoporose) |
| Terapia hormonal de primeira geração | Anti-andrógenos de primeira geração (por exemplo, flutamida, bicalutamida e nilutamida) | Benefício modesto na resposta de PSA em pequenos estudos não randomizados (resposta de PSA \geq 50% em 20%-40% dos pacientes) | Associado a efeitos colaterais (doença pulmonar intersticial, hepatotoxicidade) Não há dados que mostrem atraso na progressão de doença, melhora da QVRS ou do SG em comparação com observação |
| Terapia hormonal de primeira geração | Inibidores de síntese androgênica de primeira geração (cetoconazol) | Benefício modesto na resposta do PSA em estudos de fase II (resposta do PSA \geq 50% em 27%-56% dos pacientes) | Associado a efeitos colaterais (náusea, hepatotoxicidade *) Deve ser administrado com esteroides de reposição |

QVRS = qualidade de vida relacionada à saúde; LHRH = hormônio liberador de hormônio luteinizante; SG = sobrevida global; SWOG = *Southwest Oncology Group*

* Em 25 de julho de 2013, o *Committee on Medicinal Products for Human Use* (CHMP) da Agência Europeia de Medicamentos recomendou que as autorizações de comercialização de medicamentos contendo cetoconazol por via oral deveriam ser suspensas em toda a UE.

2.1. Consenso Nacional

2.1.1. Sociedade Brasileira de Urologia e Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

Em 2017, especialistas indicados pela Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) e pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) realizaram uma convenção para obter um consenso no tratamento de neoplasias da próstata (18), o qual foi publicado antes da aprovação das novas terapias para nmCRPC.

Na ocasião, os especialistas concordaram que a progressão dos níveis de PSA ou a progressão radiológica dos pacientes em ADT definem doença resistente à castração, enquanto estes pacientes apresentarem testosterona sérica nos níveis de castração. Na ausência de metástase detectável por exames de imagem, não havia indicação de tratamento adicional. Em pacientes com progressão bioquímica e tomografia computadorizada de

tórax/abdome e cintilografia óssea negativa, nenhum outro método diagnóstico é indicado; para pacientes assintomáticos é recomendado não aguardar o aparecimento de sintomas para a realização de exames de imagem, mas realizá-los periodicamente para acompanhamento da progressão da doença (18).

2.2. Diretrizes internacionais

2.2.1. Estados Unidos

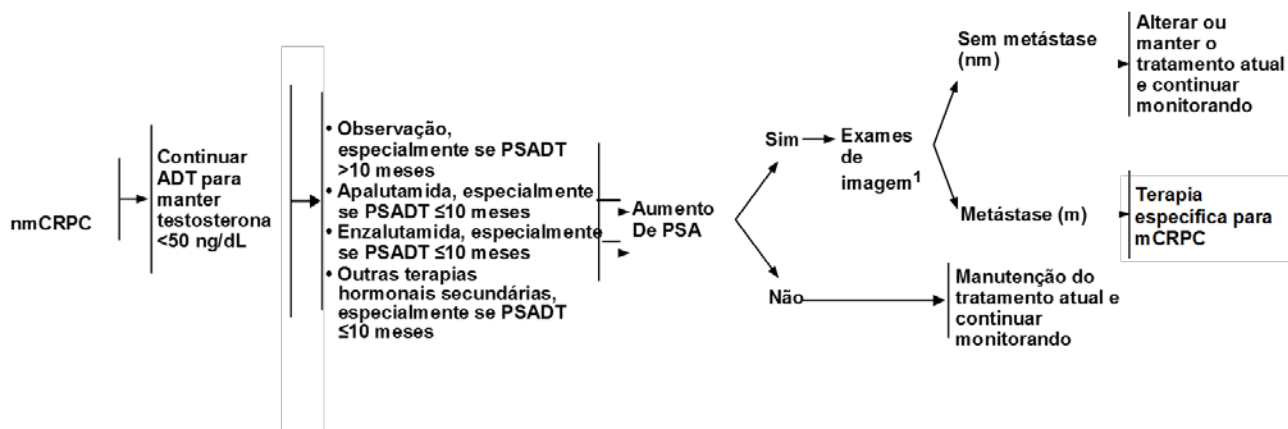
A diretriz americana do *American Urological Association* (AUA) apresenta uma base racional para o tratamento de pacientes com câncer de próstata resistente à castração com base nos dados publicados disponíveis (9). Com a finalidade de auxiliar as decisões clínicas, foram categorizados seis tipos de pacientes, representando os cenários clínicos mais comumente encontrados na prática clínica. Estas categorias foram criadas com base na presença ou ausência de doença metastática, grau de sintomas, estado dos pacientes e no tratamento prévio com quimioterapia baseada em docetaxel (9).

Em 2018, devido a publicação de novos resultados dos estudos SPARTAN e PROSPER, a AUA atualizou sua diretriz através de uma emenda, na qual para pacientes de nmCRPC de alto risco recomenda-se o uso de ADT em combinação com apalutamida ou enzalutamida, avaliando esta conduta com o maior nível de evidência e incorporando-a como padrão para estes casos(19).

2.2.2. NCCN

Para o cenário da doença nmCRPC, a diretriz do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) indica a manutenção de ADT em casos de tempo de dobra de PSA >10 meses. Já nos casos considerados de alto risco (tempo de dobra de PSA \leq 10 meses), o NCCN recomenda o uso de ADT associado a apalutamida ou enzalutamida. A Figura 2 descreve o algoritmo de tratamento do NCCN.

Figura 2 – Algoritmo de tratamento de nmCRPC. Adaptado da diretriz do NCCN (3)



2.2.3. Europa

A diretriz de tratamento da *European Association of Urology* (EAU) recomenda o não tratamento dos pacientes nmCRPC, a não ser em ambiente de ensaio clínico (4). No entanto, vale ressaltar que no momento da publicação da diretriz, tanto apalutamida quanto enzalutamida não estavam aprovados para o tratamento de nmCRPC (4).

3. Carga da Doença

3.1. Carga indireta da doença

Na fase não metastática da doença, especificamente no estágio em que o paciente se torna resistente à castração (nmCRPC), ele é considerado assintomático na perspectiva da doença, principalmente por não possuir ainda os sintomas oriundos da presença de metástases. Os sintomas nesta fase da doença relacionam-se aos efeitos colaterais dos tratamentos (ADT, prostatectomia radical e/ou radioterapia), e compreendem: disfunção erétil, perda de desejo sexual e incontinência urinária. Por outro lado, à medida que os pacientes evoluem para mCRPC, estes desenvolvem sintomas mais graves, como dor e eventos ósseos relacionados à doença. No câncer de próstata metastático, o local mais comum de incidência de metástase é o tecido ósseo, o que acarreta em uma série de consequências: 49% apresentam pelo menos um evento ósseo relacionado a doença, como

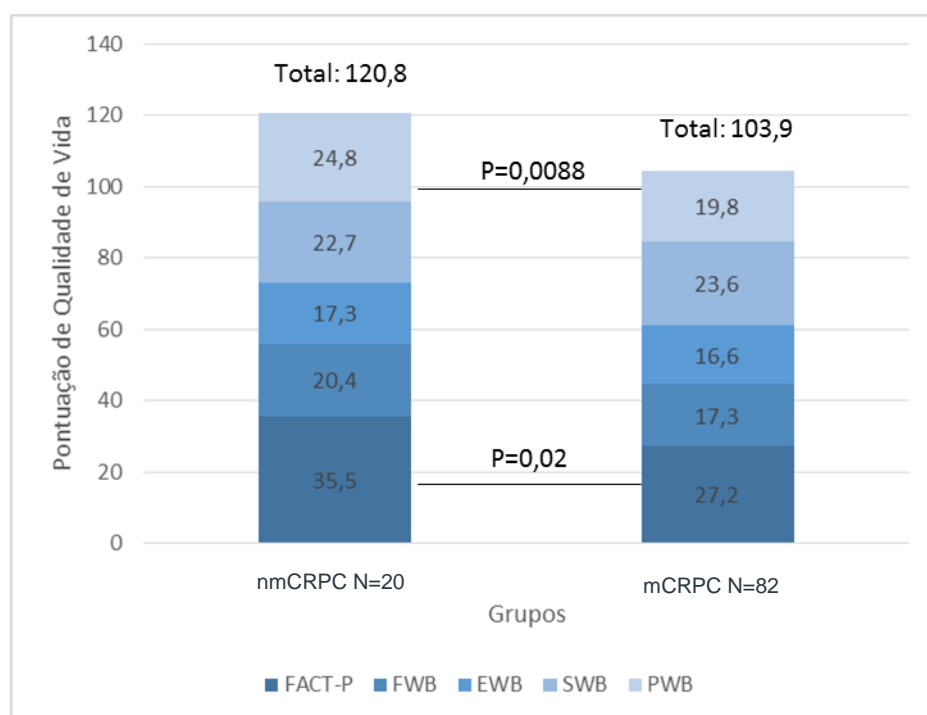
fratura, compressão da medula espinhal e dor óssea (20–22), sendo este último a principal preocupação de pacientes de mCRPC, e medicações para controle da dor se tornam essenciais na tomada de decisões relativas ao tratamento (23).

Em uma comparação de utilização de recursos em saúde para pacientes nmCRPC, mCRPC pré quimioterapia e mCRPC pós quimioterapia, pacientes de nmCRPC demonstraram melhores resultados e menor utilização de recursos e vida mais ativa quando comparados a ambos os estados metastáticos do estudo. Os pacientes perceberam valor significativo em evitar o desenvolvimento de metástase e o tratamento com quimioterapia (24). Portanto, a doença metastática apresenta grande impacto na qualidade de vida e essa diferença entre os estágios da doença é totalmente perceptível pelos pacientes.

Em um estudo realizado no Japão que avaliou a dor associada à doença e a qualidade de vida através de questionário FACT-P, ferramenta está específica para pacientes com câncer de próstata, um total de 102 pacientes foram incluídos na investigação. Enquanto pacientes de nmCRPC apresentaram qualidade de vida semelhante à da população geral, a progressão da doença para a fase metastática impactou na redução da qualidade de vida conforme descrito na Figura 3 (25). Ao avaliar a dor nestes pacientes, 39% daqueles com mCRPC eram sintomáticos, dos quais 27% apresentaram dores fortes, um fator que também influencia na pontuação da qualidade de vida (25). De todos os pacientes avaliados, 30% utilizavam alguma medicação para controle da dor e, dos que alegavam sentir dor, 78% utilizavam medicações analgésicas ou correlatas (25).

Além disso, o estudo clínico randomizado SPARTAN, que incluiu pacientes nmCRPC para receber ADT + apalutamida ou ADT + placebo, também avaliou a fadiga e qualidade de vida dos pacientes de nmCRPC. No grupo que recebeu apalutamida, o grupo teve a redução da pontuação de fadiga (FACT-P) média de $0,99 \pm 0,98$ pontos e o grupo placebo a redução de $3,29 \pm 1,97$ pontos após 29 meses de tratamento. Ainda no estudo SPARTAN, a avaliação de qualidade de vida por EQ VAS demonstrou manutenção da qualidade de vida no grupo recebendo apalutamida após 29 meses de tratamento (10,26).

Figura 3 – Escores dos subdomínios de qualidade de vida em pacientes nmCRPC e mCRPC



EWB = bem-estar emocional; FACT-P = Avaliação funcional da terapia de câncer - próstata; FWB = bem-estar funcional; PWB = bem-estar físico; SWB = bem-estar social

Nota: Pontuações maiores significam maior qualidade de vida

Adaptado de Fujimura et al, 2009 (25).

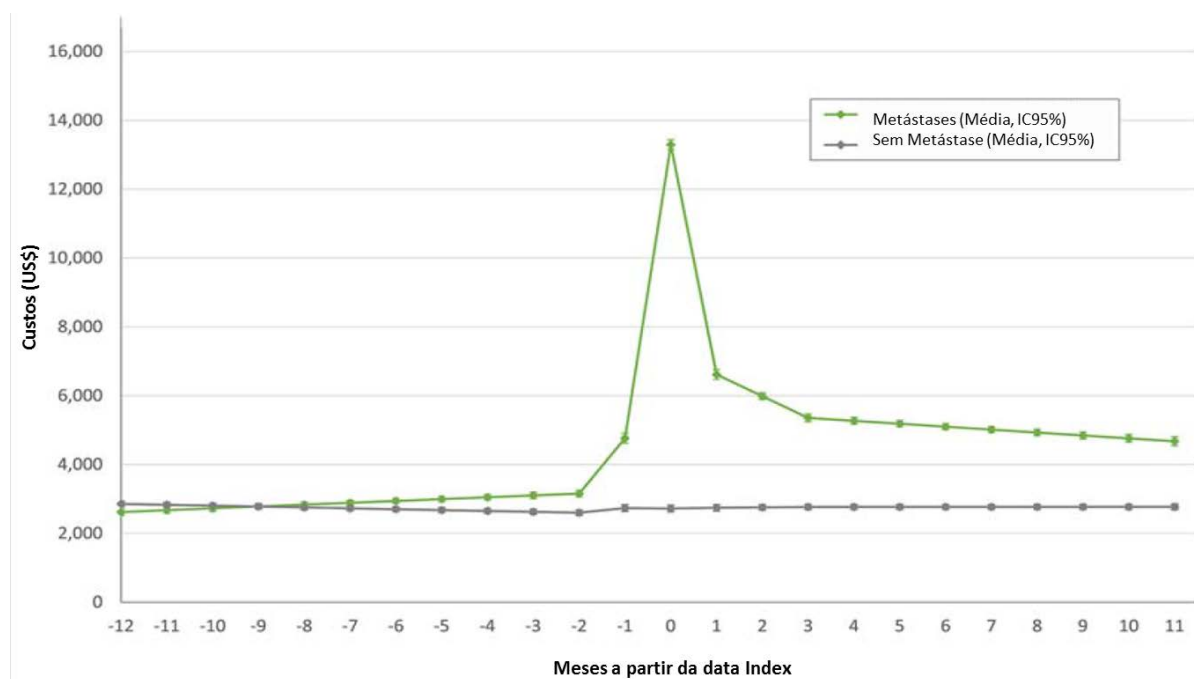
3.2. Carga direta da doença

Além da carga indireta da doença, na progressão de nmCRPC para mCRPC há também uma importante carga direta. Em um estudo do registro de câncer de Ontario, Canadá, ao se comparar os custos relativos ao sistema de saúde em pacientes não metastáticos e metastáticos, o segundo grupo apresentou um custo médio significativamente superior, sendo aproximadamente 42% maior em pacientes com metástase (metastáticos: CAN\$ 6.398/100-dias do paciente vs. não metastático: CAN\$4.503/100-dias do paciente) (27). O gasto maior com pacientes metastáticos foi dado por um maior número de visitas médicas, estadias hospitalares, medicamentos ambulatoriais e cuidados de longo prazo neste grupo (27).

Em outro estudo realizado nos Estados Unidos, foram avaliados os custos e uso de recursos de saúde relativos ao aparecimento de metástase em pacientes de câncer de próstata (28). Pacientes que desenvolveram metástase (n=7.482) no período ≥ 12 meses

após o diagnóstico inicial foram pareados com pacientes que não desenvolveram metástase (n=25.709) no mesmo período, e os custos relativos aos 12 meses prévios à metástase foram comparados com os custos associados aos 12 meses posteriores à metástase. O grupo que não apresentou metástase no período avaliado apresentou um custo médio ajustado estável (US\$2.746/mês) em todo período, enquanto pacientes que desenvolveram metástase tiveram um custo de US\$2.622/mês no ano anterior a metástase, e o gasto médio de US\$13.291 durante o mês da metástase, permanecendo com uma utilização de recursos significativamente superior ao grupo controle no ano subsequente US\$4.677/mês. Mais de metade destes custos relativos à metástase foram relativos ao uso de serviços do ambiente hospitalar, além disso, os custos relativos a atendimentos ambulatoriais, pronto socorro, atendimento de saúde em *homecare*, entre demais despesas também apresentaram um aumento (28).

Figura 4 – Trajetória longitudinal ajustada dos custos de pacientes com câncer de próstata antes e depois da metástase



Eventos ósseos relacionados a doença são os principais influenciadores no uso de recursos de saúde e custos relativos ao tratamento de mCRPC. Um estudo realizado nos

Estados Unidos com pacientes de câncer de próstata com metástase óssea descreveu que pacientes com eventos ósseos relacionados a doença apresentaram maior taxa de visitas ao pronto socorro, visitas ambulatoriais e visitas hospitalares do que pacientes que não apresentaram estes eventos (29). Além disso, outro estudo também realizado nos Estados Unidos, demonstrou que o custo médio de cada evento ósseo relacionado a doença é de US\$54.751 para episódios que necessitaram de intervenção hospitalar e US\$11.768 para episódios com intervenção apenas ambulatorial (30).

Complementar as publicações internacionais supracitadas, um estudo realizado sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar no Brasil descreveu o custo de 181 pacientes de câncer de próstata com metástase óssea. O custo global para todo o coorte foi de R\$ 21.391.034, atingindo o valor médio de R\$ 118.183 por paciente tratado, em um acompanhamento mediano de 6 meses. Considerando o custo global, a maior parcela dos gastos foi relativa a medicamentos (56,85%), seguido por materiais (18,48%) e taxas diversas (10,75%) (31).

Figura 5 – Composição de custos por categoria. Adaptado de Asano et al (31)

| Categoria de custo | Ambulatorial† (n = 181) | Hospitalar† (n = 181) | Custo global (n = 181) |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Medicamentos | R\$ 8.723.103,02 (87,77%) | R\$ 3.437.544,88 (30,02%) | R\$ 12.160.647,90 (56,85%) |
| Materiais | R\$ 464.596,65 (4,67%) | R\$ 3.487.869,13 (30,46%) | R\$ 3.952.465,78 (18,48%) |
| Taxas diversas | R\$ 118.786,29 (1,20%) | R\$ 2.180.506,93 (19,04%) | R\$ 2.299.293,22 (10,75%) |
| Procedimentos | R\$ 480.353,52 (4,83%) | R\$ 1.066.533,91 (9,31%) | R\$ 1.546.887,44 (7,23%) |
| Exames | R\$ 115.424,62 (1,16%) | R\$ 788.215,51 (6,88%) | R\$ 903.640,13 (4,22%) |
| Gases medicinais | R\$ 142,53 (0,00%) | R\$ 352.061,75 (3,07%) | R\$ 352.204,29 (1,65%) |
| Pacotes | R\$ 36.130,88 (0,36%) | R\$ 139.764,66 (1,22%) | R\$ 175.895,54 (0,82%) |
| Total | R\$ 9.938.537,52 (100%) | R\$ 11.452.496,78 (100%) | R\$ 21.391.034,29 (100%) |

† Percentuais calculados com base no total de cada ambiente.

Apesar da publicação ser de caráter analítico e não permitir inferências sobre uma possível comparação entre coortes de pacientes com ou sem metástase óssea, os resultados apontam uma forte relação da carga econômica com estágio metastático da doença. O alto custo das intervenções, seja relativo ao tratamento do próprio câncer ou procedimentos para atenuação das metástases relacionadas ao sítio ósseo (31), representam um impacto econômico significativo e reforçam a necessidade de tratar o pacientes e postergar a progressão do câncer.

4. Necessidades não Atendidas para nmCRPC

O nmCRPC representa uma pequena parcela da população total de pacientes com câncer de próstata, variando de 4% a 7% nos Estados Unidos e na Europa, respectivamente (12–14). Apesar de estar relacionado a sintomas leves e baixo impacto na qualidade de vida nesse estágio, pacientes com nmCRPC, em sua maioria, desenvolvem metástase em dois anos (5,32). Ao progredirem para mCRPC, os pacientes desenvolvem sintomas mais impactantes, como intensa dor óssea e eventos ósseos relacionados à doença, compressão medular, cirurgia e fraturas, tendo assim impacto significativo nas suas atividades diárias (33). A transição para o estado metastático da doença também causa impactos psicológicos no paciente como uma maior preocupação e medo com relação a doença, ansiedade (25,33–36) e uma piora rápida e significativa na qualidade de vida (36). Além disso, esta transição para o estado metastático apresenta um mal prognóstico de sobrevida (aproximadamente 46 meses).

Dentre os pacientes nmCRPC, aproximadamente 38-65% apresentam PSADT ≤ 10 meses e são considerados parte do grupo de alto risco para desenvolvimento de metástases (11,15). Estes pacientes nmCRPC de alto risco geralmente progridem para estado metastático em aproximadamente 17 meses, sendo a sobrevida global estimada de aproximadamente 3,25 anos (10).

Enquanto os custos diretos associados ao estado não metastático do câncer de próstata são relativamente constantes, os custos em pacientes que desenvolvem metástase sofrem um pico significativo de custos no mês da metástase e se mantem mais alto do que o custo para pacientes não metastáticos por até dois anos após o aparecimento da metástase (28). A introdução de novos tratamentos específicos para a população nmCRPC pode atrasar o desenvolvimento de metástases e inclusive diminuir a incidência de mCRPC em 38%, com uma consequente redução dos custos associados a forma metastática da doença (37).

O desenvolvimento da doença metastática é um ponto de transição importante para o câncer de próstata, levando a uma alta carga clínica e econômica ao sistema de saúde. Considerando os tratamentos atuais disponíveis para pacientes nmCRPC, de fato existe uma necessidade médica não atendida muito importante de um tratamento que possa atrasar a transição para este estado metastático da doença, mantendo a qualidade de vida dos pacientes. Atualmente, nenhum tratamento específico para a população nmCRPC de alto risco com comprovado benefício tem cobertura na saúde suplementar.

5. A tecnologia: Apalutamida

5.1. Estrutura e Mecanismo de Ação

A apalutamida é uma substância anti-androgênica não esteroidal de última geração que atua de como um inibidor competitivo do receptor de andrógeno (RA). A regulação negativa da transcrição realizada por andrógenos reprime a expressão de genes cruciais para a viabilidade e o crescimento do tumor de próstata e, conseqüentemente, inibe a progressão tumoral. Em contraste com anti-androgênios de primeira geração (por exemplo, bicalutamida), a apalutamida liga-se seletivamente e irreversivelmente ao RA com alta afinidade e apresenta uma ligação mínima a outros receptores hormonais e neurotransmissores, preservando a ação antagonista da molécula (38).

5.2. Programa de Desenvolvimento Clínico

Em seu programa de desenvolvimento clínico, apalutamida foi estudada em pacientes de nmCRPC de alto risco para desenvolvimento de metástase. O resumo do programa de desenvolvimento clínico está descrito na tabela abaixo.

Tabela 2 – Principais características dos estudos do programa de desenvolvimento de apalutamida

| | Fase II | Fase III |
|---------------------|--|--|
| População do estudo | nmCRPC de alto risco | nmCRPC de alto risco |
| Intervenção | Apalutamida 240mg via oral, uma vez ao dia | Apalutamida 240mg via oral, uma vez ao dia |
| Desfecho primário | Porcentagem de alteração de PSA pós-tratamento em 12 semanas relativa ao valor basal e alteração máxima de valores em qualquer momento do estudo | Sobrevida livre de metástase |
| Início do estudo | Novembro de 2011 | Setembro 2013 |

| | | |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|
| Data de corte para dados clínicos | Dezembro de 2014 | Maio de 2017 |
| Publicações | Smith et al. 2016 (39) | Smith et al. 2018 (10) |

Em ambos estudos, apalutamida atingiu o desfecho primário, com bons resultados de eficácia e segurança. Especificamente no estudo fase III demonstrou eficácia em aumentar a sobrevida livre de metástase (SLM) mediana para 40,5 meses versus 16,2 meses do placebo, quando comparada ao placebo. Além dos resultados positivos no desfecho primário, apalutamida também atingiu, com significância estatística, melhora em sobrevida livre de progressão (SLP) e redução de 55% no tempo para progressão sintomática (10).

6. Revisão Sistemática de Literatura

6.1. Objetivo

Esta revisão sistemática tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança de apalutamida no tratamento de pacientes com nmCRPC de alto risco.

6.2. Pergunta Estruturada

Pergunta: O uso de apalutamida é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com nmCRPC de alto risco quando comparado as terapias atualmente incorporadas no rol da ANS?

Tabela 3 - Estratégia de busca para a revisão sistemática de literatura

| | |
|------------------------|---|
| P – População | nmCRPC de Alto Risco |
| I – Intervenção | apalutamida (Erleada®) |
| C – Comparação | Terapias atualmente cobertas pelo rol da ANS* (enzalutamida e ADT) ou Placebo |
| O – Desfechos | Sobrevida livre de metástase |

**S -Desenho de
Estudo**

Ensaio clínico randomizado (Fases 2 ou 3) e Meta-análises

*Enzalutamida foi incluída no ROL da ANS em 2018 para a indicação de câncer de próstata metastático que receberam quimioterapia prévia com Docetaxel e metastático resistente à castração em adultos que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica.

6.3. Critérios de Busca

Foi realizado a busca por evidências clínicas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, *Cochrane Library*, LILACS e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Como a apalutamida é uma molécula de desenvolvimento recente, priorizou-se uma busca mais sensível com apenas um termo para avaliação de todos os estudos publicados a respeito da molécula, realizando filtragens para os critérios de inclusão manualmente (Tabela 4).

Fazem parte dos critérios de inclusão desta busca estudos clínicos randomizados ou meta-análises com resultados de eficácia e segurança de apalutamida de acordo com os desfechos, comparadores e população descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Termos de busca e bases de dados utilizadas

| Base de dados | Termos da busca | Ocorrências |
|------------------|-----------------|-------------|
| PubMed/MEDLINE | Apalutamide | 38 |
| Cochrane Library | Apalutamide | 34 |
| LILACS | Apalutamide | 0 |
| CRD | Apalutamide | 0 |

6.4. Resultados

Após revisão da literatura, foram identificadas 2 publicações que atendem aos critérios de inclusão. Estes achados representam 2 estudos clínicos, conforme representado na Tabela 5. Buscando priorizar os estudos de maior nível de evidência, o processo de seleção dos estudos está representado na Figura 6. Os estudos encontrados serão descritos no capítulo 7.1 Estudos Clínicos.

Figura 6 - Fluxo de busca para a revisão sistemática de literatura

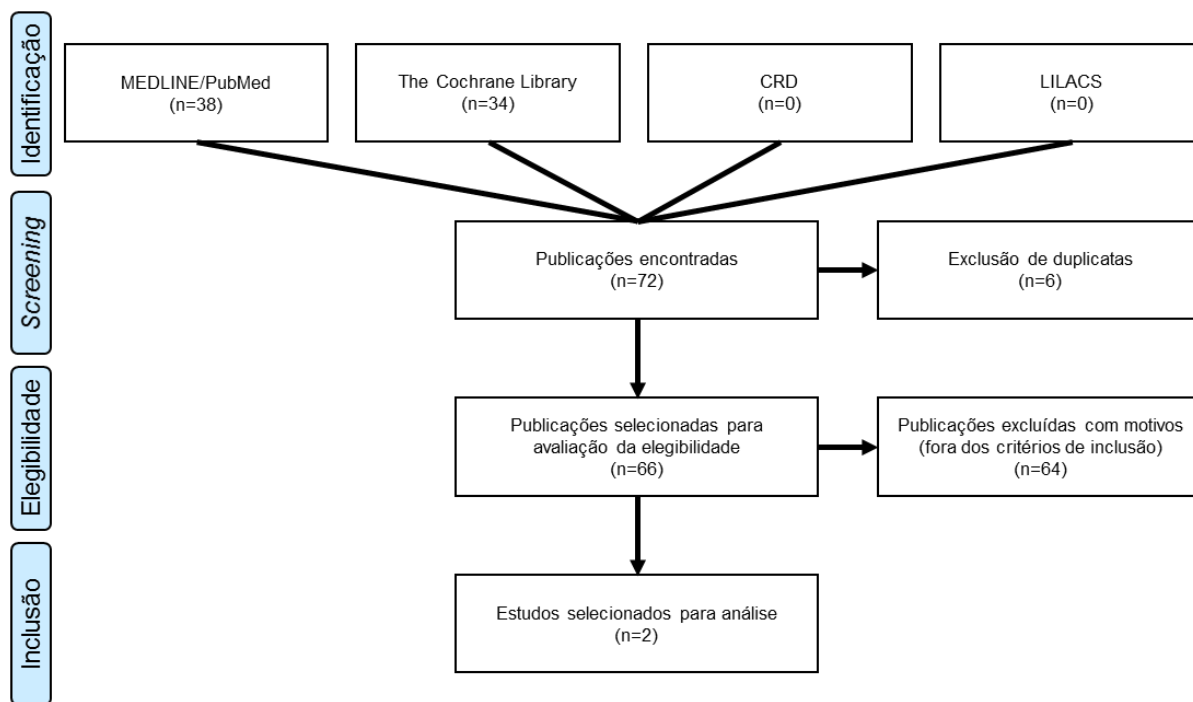


Tabela 5 - Estudos encontrados na revisão sistemática de literatura

| # | Autor | Título da Publicação | Data de Publicação | Tipo de Estudo |
|---|-------------------|--|--------------------|----------------|
| 1 | Smith et al. (39) | Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort | Dezembro/2016 | ECR fase II |
| 2 | Smith et al. (10) | Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer | Fevereiro/2018 | ECR fase III |

7. Evidências Clínicas

7.1. Evidências de Eficácia

7.1.1. *Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort*

Este estudo foi um ensaio clínico multicêntrico de fase 2, no qual foram incluídos pacientes com diagnóstico de câncer de próstata confirmado e que estavam recebendo ADT (análogo ou inibidor de hormônio liberador de gonadotropina ou orquiectomia). Outra característica importante sobre a população do estudo foi a identificação dos pacientes nmCRPC de alto risco para progressão. Para tal, foram definidos como pacientes de alto risco aqueles que apresentassem valores de PSA ≥ 8 ng/ml ou PSDT ≤ 10 meses. Foram excluídos pacientes com tratamento prévio com enzalutamida, acetato de abiraterona ou cetoconazol, ou pacientes com histórico de convulsões ou condições que predispõem a convulsões ou tratamento concomitante com medicamentos conhecidos por terem potencial de convulsão (39).

Os pacientes incluídos no estudo receberam apalutamida 240 mg/dia com base na dose biologicamente eficaz estabelecida no estudo de fase 1. Os pacientes receberam uma dose diária contínua de apalutamida até a progressão bioquímica e radiológica ou clínica da doença. As análises de resposta de PSA foram realizadas utilizando os critérios do *Prostate Cancer Working Group 2* (PCWG2) e as avaliações de imagem foram realizadas a cada 16 semanas. O desfecho primário do estudo foi a alteração percentual do nível de PSA pós-tratamento, em

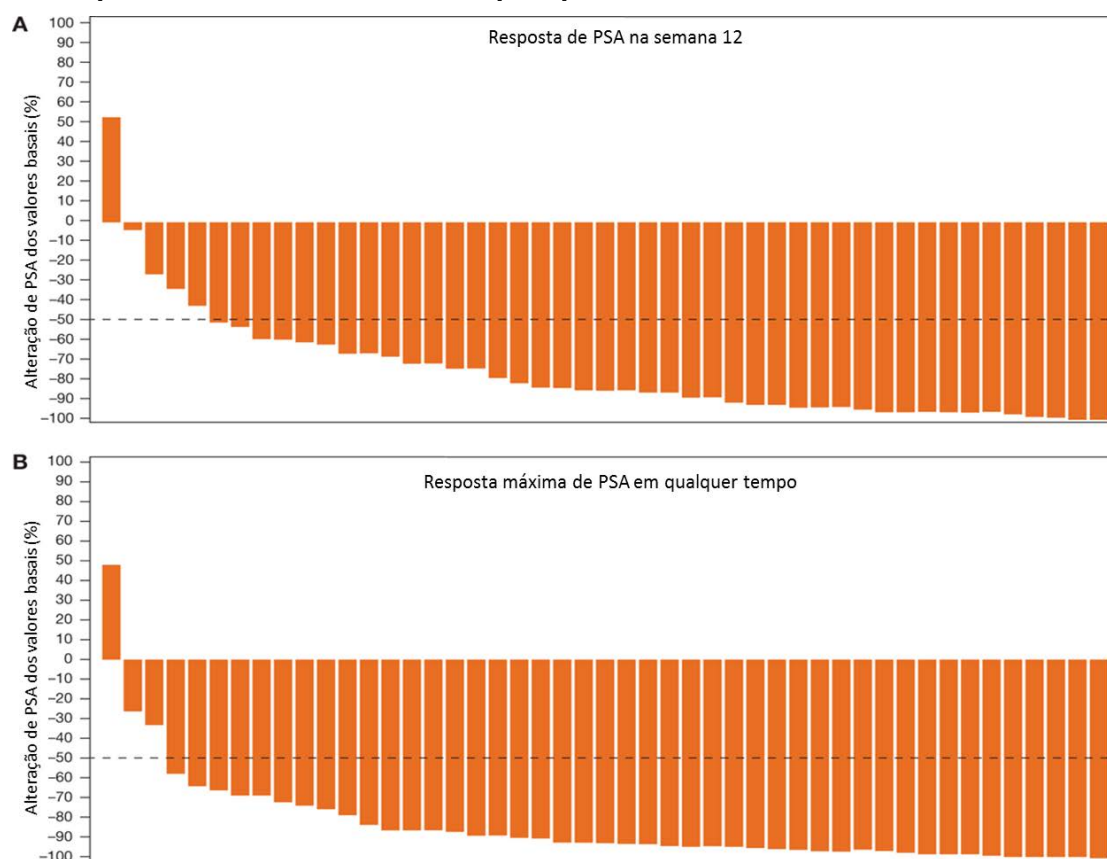
relação aos valores iniciais em 12 semanas (ou mais cedo para os pacientes que descontinuaram a terapia), e a resposta máxima a qualquer momento durante o estudo (39).

Os desfechos secundários de eficácia foram tempo até à progressão de PSA, medido desde o início do tratamento até atingir os critérios de progressão do PSA de acordo com os critérios modificados do PCWG2, e a SLM (39) .

O estudo incluiu 51 pacientes com nível de PSA basal de 10,7 ng /mL, com pelo menos um dos dois critérios: PSA ≥ 8 ng /mL (41%) ou PSADT ≤ 10 meses (45%). Sete pacientes atenderam a ambos critérios (14%). A maioria dos pacientes (80%) recebeu tratamento prévio com antiandrogênio de primeira geração (bicalutamida, flutamida ou nilutamida). Com seguimento mediano de 28 meses, 18 dos 51 pacientes (35%) continuavam se beneficiando do medicamento no período avaliado para o estudo. Apenas 22% dos pacientes tiveram progressão da doença e 18% apresentaram eventos adversos. A mediana da duração do tratamento foi de 26,9 meses (variação: <1 a 37,8 meses) (39).

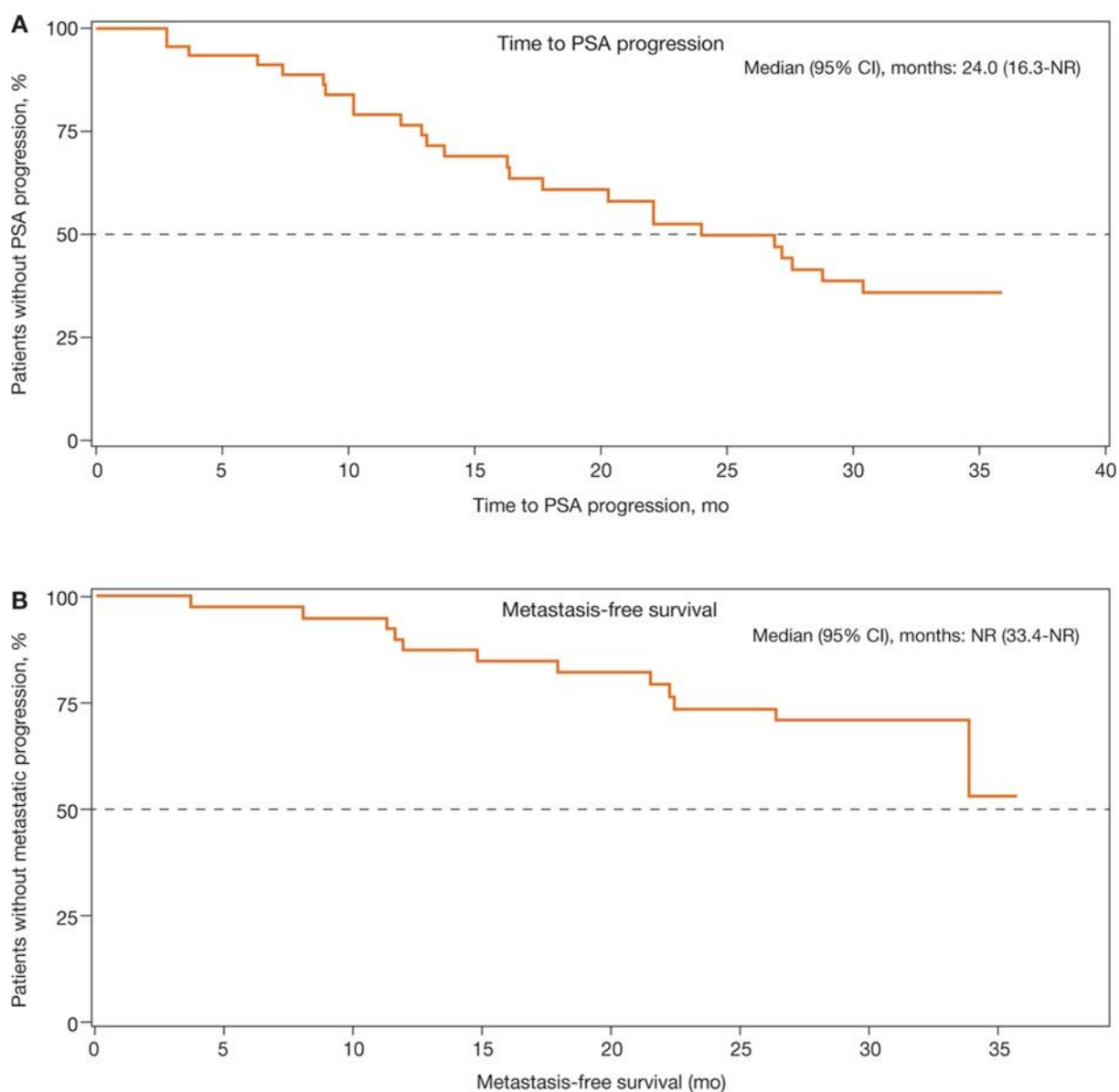
A mudança mediana no nível de PSA basal após 12 semanas foi de -85% (min-máx.: -99,9 a 52,2% do valor basal) e a mudança mediana máxima no PSA desde o início do estudo foi de -93% (min-máx: -99,9 a 47,5) (39).

Figura 7 - Gráfico em cascata para (A) alteração dos níveis de PSA após 12 semanas e (B) resposta máxima de PSA em qualquer momento



Um total de 53% dos pacientes com nmCRPC (25 de 47) apresentou aumento de PSA durante o estudo. Em um acompanhamento de 28,0 meses, a mediana de tempo de progressão de PSA e SLM foi de 24 meses. (39)

Figura 8 - Desfechos secundários: (A) Tempo até à progressão de PSA; (B) sobrevida livre de metástase



IC = intervalo de confiança; NA = não atingido.

Neste estudo fase 2, a apalutamida demonstrou um perfil seguro e bem tolerado em pacientes de nmCRPC de alto risco, e os dados de eficácia em termos de tempo de resposta de PSA e controle da doença se demonstraram robustos (39).

7.1.2. Estudo SPARTAN: “Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer”

SPARTAN foi um estudo clínico randomizado, controlado por placebo, realizado em 332 centros de pesquisa em 26 países na América do Norte, Europa e na região Ásia-Pacífico. Pacientes elegíveis tinham 18 anos de idade ou mais, com nmCRPC de alto risco para desenvolvimento de metástase, sendo este definido como um tempo de duplicação do nível de PSA ≤ 10 meses durante ADT contínua (orquiectomia bilateral, tratamento com agonistas ou antagonistas de LHRH) (10).

Os pacientes foram randomizados, em proporção 2:1, para receber apalutamida (240 mg por dia) ou placebo, em concomitância com ADT em ambos os braços que foi administrado por via oral de acordo com um regime de dosagem diária contínua até progressão definida pelo protocolo, eventos adversos ou saída voluntária do estudo. No momento de randomização, os pacientes foram estratificados segundo tempo de dobra de PSA (> 6 meses vs. ≤ 6 meses), uso de agentes de prevenção de perda óssea (sim vs. não) e doença local ou linfonodal regional (N0 vs. N1). Intervenções para o manejo de sintomas eram permitidas durante o estudo e, após a detecção de metástase, os pacientes eram elegíveis a tratamento sistêmico a critério do investigador, e em caso de se optar por acetato de abiraterona + prednisona, estes eram oferecidos pelo patrocinador do estudo (10).

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de metástases (SLM), que foi definida como o tempo entre a randomização e a primeira detecção de metástase em exames de imagem ou morte por qualquer causa, o que ocorresse primeiro. Os desfechos secundários do estudo foram o tempo até metástase, sobrevida livre de progressão, tempo até a progressão sintomática, sobrevida global e tempo até o início de quimioterapia citotóxica. (10).

Entre o período de 14 de outubro de 2013 a 15 de dezembro de 2016, um total de 1.207 pacientes foram randomizados no estudo, 806 pacientes foram incluídos no grupo apalutamida e 401 no grupo placebo. A mediana de acompanhamento foi de 20,3 meses com 60,9% e 29,9% dos pacientes dos grupos da apalutamida e placebo, respectivamente, ainda recebendo seus respectivos tratamentos. As características demográficas e de doença foram bem equilibradas entre os dois grupos e o tempo mediano de duplicação do PSA no início do estudo foi inferior a 5 meses nos dois grupos (10).

Tabela 6 – Descrição de características demográficas e clínicas

| Características | Apalutamida (N= 806) | Placebo (N= 401) |
|---|-------------------------|---------------------|
| Idade – anos | | |
| Mediana | 74 | 74 |
| Range | 48–94 | 52–97 |
| Tempo mediano desde o diagnóstico inicial até a randomização — anos | 7,95 | 7,85 |
| Tempo para duplicação do antígeno específico da próstata | | |
| Mediana — meses | 4,40 | 4,50 |
| ≤6 Meses — no. (%) | 576 (71,5) | 284 (70,8) |
| >6 Meses — no. (%) | 230 (28,5) | 117 (29,2) |
| Uso de medicação para tecido ósseo — no. (%) | | |
| Sim | 82 (10,2) | 39 (9,7) |
| Não | 724 (89,8) | 362 (90,3) |
| Classificação de doença nodal local ou regional — no. (%) | | |
| N0 | 673 (83,5) | 336 (83,8) |
| N1 | 133 (16,5) | 65 (16,2) |
| Tratamento prévio para câncer de próstata — no. (%) | | |
| Prostatectomia ou radioterapia | 617 (76,6) | 307 (76,6) |
| Agonista análogo do hormônio liberador de gonadotrofina | 780 (96,8) | 387 (96,5) |
| Antiandrogênio de primeira geração † | 592 (73,4) | 290 (72,3) |

* Não houve diferenças significativas entre os grupos nas características demográficas e da doença no início do estudo.

† Os agentes antiandrogênicos de primeira geração são a flutamida, a bicalutamida e a nilutamida.

A análise da SLM foi realizada após metástases ou óbito em 378 pacientes: 184 (22,8%) grupo apalutamida e 194 (48,4%) no grupo placebo. A mediana de sobrevida livre de metástases foi de 40,5 meses no grupo apalutamida e 16,2 meses no grupo placebo (razão de risco: 0,28; intervalo de confiança [IC] 95%, 0,23 a 0,35; $P < 0,001$). Dentre os pacientes que apresentaram metástases, 60,5% e 54,4% foram ósseas, nos grupos apalutamida e placebo, respectivamente. O efeito de tratamento da apalutamida foi consistentemente favorável em subgrupos específicos. Desta forma, em julho de 2017, o comitê independente de monitoramento de dados e segurança concluiu que os dados de eficácia e segurança constituíam evidência robusta de um benefício clínico no grupo da apalutamida e os pacientes do grupo placebo tiveram o cego quebrado e tiveram a opção de receber apalutamida (10).

A apalutamida foi associada a melhores resultados em todos os desfechos secundários, apresentando maior tempo até metástase (apalutamida: 40,5 meses vs. placebo: 16,6 meses [HR 0,27, IC95% 0,22-0,34], $p < 0,001$), SLP (apalutamida: 40,5 meses vs. placebo: 14,7 meses [HR 0,29, IC95% 0,24-0,36], $p < 0,001$), e tempo mediano até progressão sintomática (apalutamida: Não atingido vs. placebo: Não atingido [HR 0,45, IC95% 0,32-0,63],

p<0,001]), SG (apalutamida: Não atingido vs. placebo: 39 meses [HR 0,70, IC95% 0,47-1,04), p<0,001]) (10).

Figura 9 – Estimativas de sobrevida livre de metástase do estudo SPARTAN

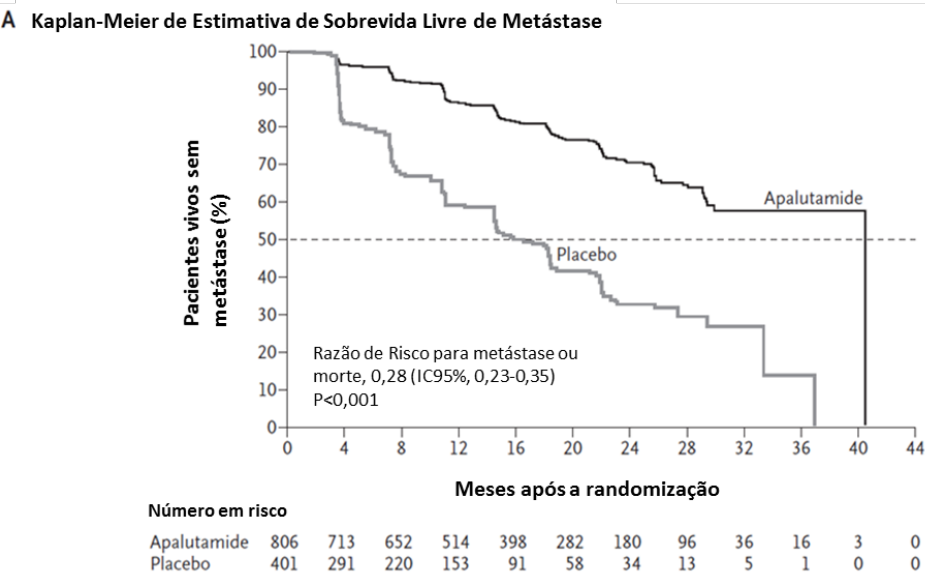
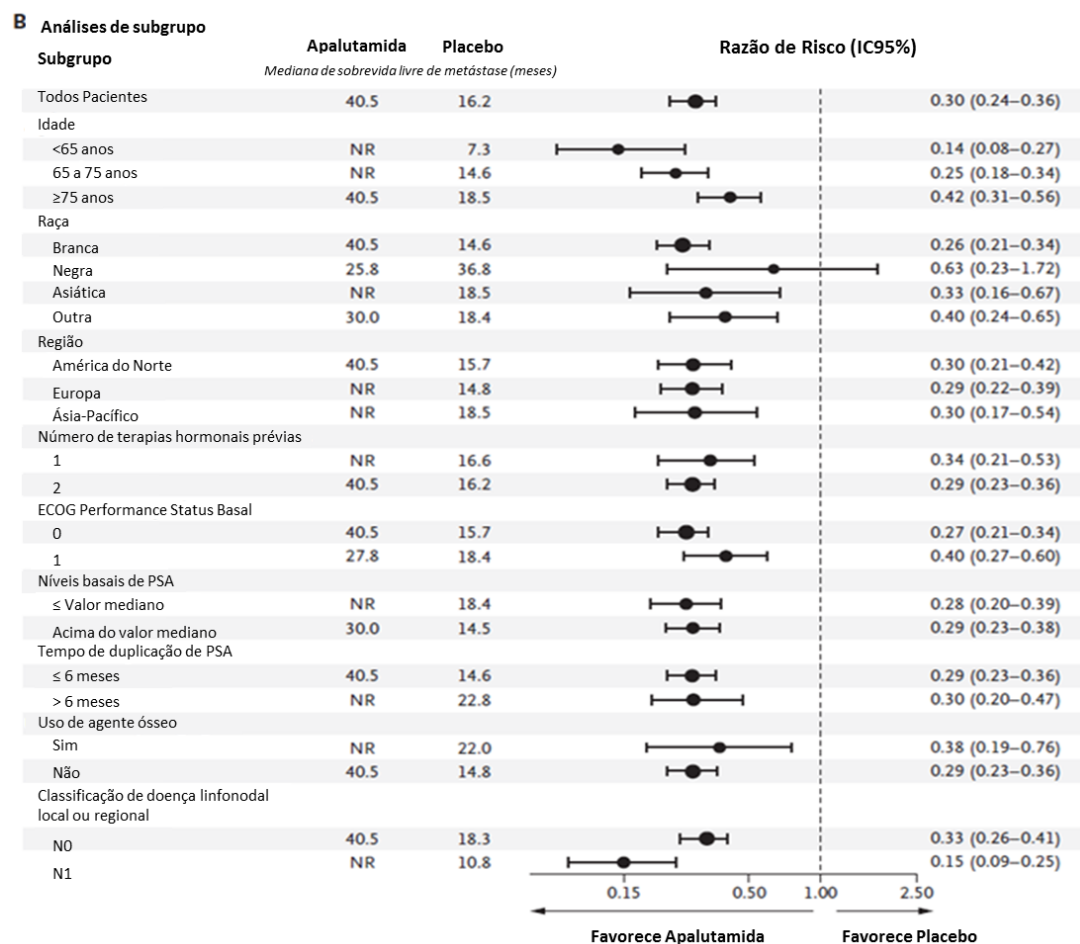


Figura 10 – Análises de subgrupo do estudo SPARTAN



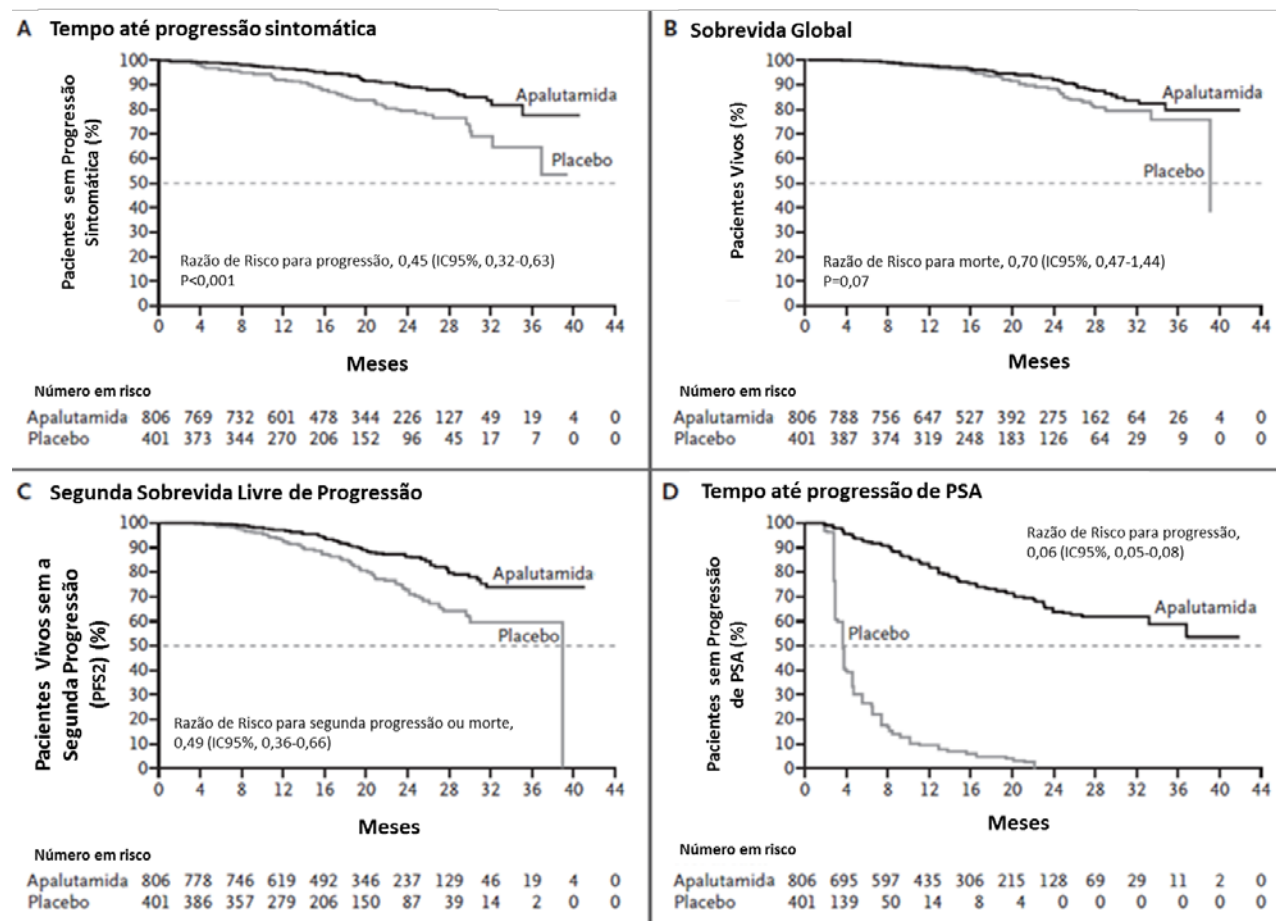
Sobrevida livre de metástase.

O painel A mostra estimativas Kaplan-Meier da sobrevida livre de metástases no grupo apalutamida e no grupo placebo. A linha tracejada indica a mediana. A análise foi realizada com o uso de um teste log-rank com estratificação de acordo com o tempo de duplicação do antígeno prostático específico (PSA) (>6 meses vs. ≤6 meses), uso de medicação para tecido ósseo (sim vs. não) e classificação da doença nodal local ou regional (N0 vs. N1) no momento da entrada do estudo. O painel B mostra análises de subgrupo de sobrevida livre de metástases. O tamanho do círculo reflete o número de pacientes afetados. A análise de todos os pacientes e todas as análises de subgrupos não foram estratificadas. O escore de status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 indica assintomático, e o escore de 1 indica restrito a atividade extenuante, mas ambulatorial. Dados de raça foram autor portados pelos pacientes. NR denota não alcançado.

O tempo para a progressão do PSA não foi alcançado no grupo apalutamida, em comparação com 3,7 meses no grupo placebo (razão de risco: 0,06; IC 95%, 0,05 a 0,08) além disso, após 12 semanas da randomização, o nível de PSA diminuiu em 89,7% no grupo apalutamida e aumentou em 40,2% no grupo placebo. Apalutamida levou também a um maior

tempo até a segunda sobrevida livre de progressão, (razão de risco: 0,49; IC 95%, 0,36 a 0,66) (10).

Figura 11 – Tempo de até progressão de sintomas, sobrevida global, sobrevida livre de progressão secundária e tempo até progressão de PSA



Desfechos Secundários de Eficácia e Desfechos Exploratórios Pré-especificados.

Estimativas utilizando gráficos de Kaplan-Meier do tempo até a progressão sintomática (Painel A), sobrevida global (Painel B), sobrevida livre de progressão secundária (Painel C) e tempo até a progressão do PSA (Painel D) no grupo apalutamida e grupo placebo. As linhas tracejadas indicam as medianas. Todas as análises foram realizadas com o uso de um teste de log-rank com estratificação de acordo com o tempo de duplicação do PSA (>6 meses vs. ≤6 meses), uso de medicação para tecido ósseo (sim vs. não) e classificação de doença nodal local ou regional (N0 vs. N1) no momento da entrada no estudo. A análise da sobrevida livre de progressão incluiu pacientes que receberam qualquer terapia subsequente (aprovada ou não aprovada).

Dos pacientes que descontinuaram o tratamento proposto no estudo, 52,5% provenientes do grupo apalutamida e 77,8% do grupo placebo receberam tratamento

subsequente para mCRPC. O tratamento mais comum para estes pacientes foi o acetato de abiraterona com prednisona, que foi administrado em 75,8% dos pacientes elegíveis do grupo apalutamida e em 74,2% do grupo placebo. A mediana do tempo desde a detecção de metástases até o início da terapia foi de 56 dias no grupo apalutamida e 44 dias no grupo placebo. A SLP foi significativamente maior no grupo apalutamida do que no grupo placebo (razão de risco: 0,49; IC 95%, 0,36 a 0,66) (10). O tratamento foi descontinuado devido à progressão da doença em 155 pacientes (19,3%) no grupo apalutamida e em 210 (52,8%) no grupo placebo.

Neste estudo, o risco de metástase ou morte foi 72% menor com o uso de apalutamida do que com placebo, e a SLM foi maior em 2 anos (40,5 meses vs. 16,2 meses). O efeito foi observado em todos os subgrupos, independente da faixa etária e em pacientes com tempos de dobra de PSA curtos. Além disso, a SG, o tempo até o início da quimioterapia e a SLP da doença foram maiores com apalutamida do que com placebo (10).

7.2. Evidências de Segurança

7.2.1. *“Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort”*

Quanto aos desfechos de segurança no estudo fase 2, publicado por Smith *et al* 2016, os eventos adversos mais comuns independentes de relação com o estudo foram fadiga (61%), diarreia (43%) e náusea (39%), sendo que a maioria deles foi de grau 1 ou 2. Eventos de grau 3 ou superior que foram relatados em mais de um paciente: fadiga (4%), hipertensão (4%) e melanoma maligno (4%). Nenhum evento adverso grave foi considerado relacionado ao tratamento do estudo (39). Quanto a eventos adversos relacionados ao estudo, novamente os mais comuns foram fadiga (45%), diarreia (29%) e náusea (25%), sendo que nenhum evento adverso grave foi considerado relacionado ao estudo. Os eventos adversos que levaram a alteração de dose foram notificados em 6 pacientes. E em 15 pacientes eventos adversos levaram a descontinuação do medicamento.

A apalutamida se demonstrou segura e bem tolerada em pacientes com nmCRPC de alto risco na fase 2 do estudo (39).

7.2.2. “Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer”

Quanto aos desfechos de segurança no estudo SPARTAN, eventos adversos levaram à descontinuação do tratamento em 85 pacientes (10,6%) no grupo apalutamida e em 28 (7,0%) no grupo placebo. Dentre os eventos adversos observados, os de grau 3 ou 4 foram observados em 45,1% dos pacientes no grupo apalutamida e em 34,2% no grupo placebo, sendo que a taxa de eventos adversos graves foi semelhante no grupo apalutamida e no grupo placebo, 24,8% e 23,1%, respectivamente (10).

Os eventos adversos relacionados ao tratamento que ocorreram mais comumente no grupo apalutamida foram: fadiga (30,4% vs. 21,1%), erupção cutânea (23,8% vs. 5,5%), queda (15,6% vs. 9,0%), fratura (11,7% vs. 6,5%), hipotireoidismo (8,1% vs. 2,0%) e convulsão (0,2% vs. 0%) (10). A relação dos principais eventos adversos em cada um dos grupos está descrita na tabela abaixo.

Tabela 7 – Descrição dos principais eventos adversos descritos no estudo SPARTAN

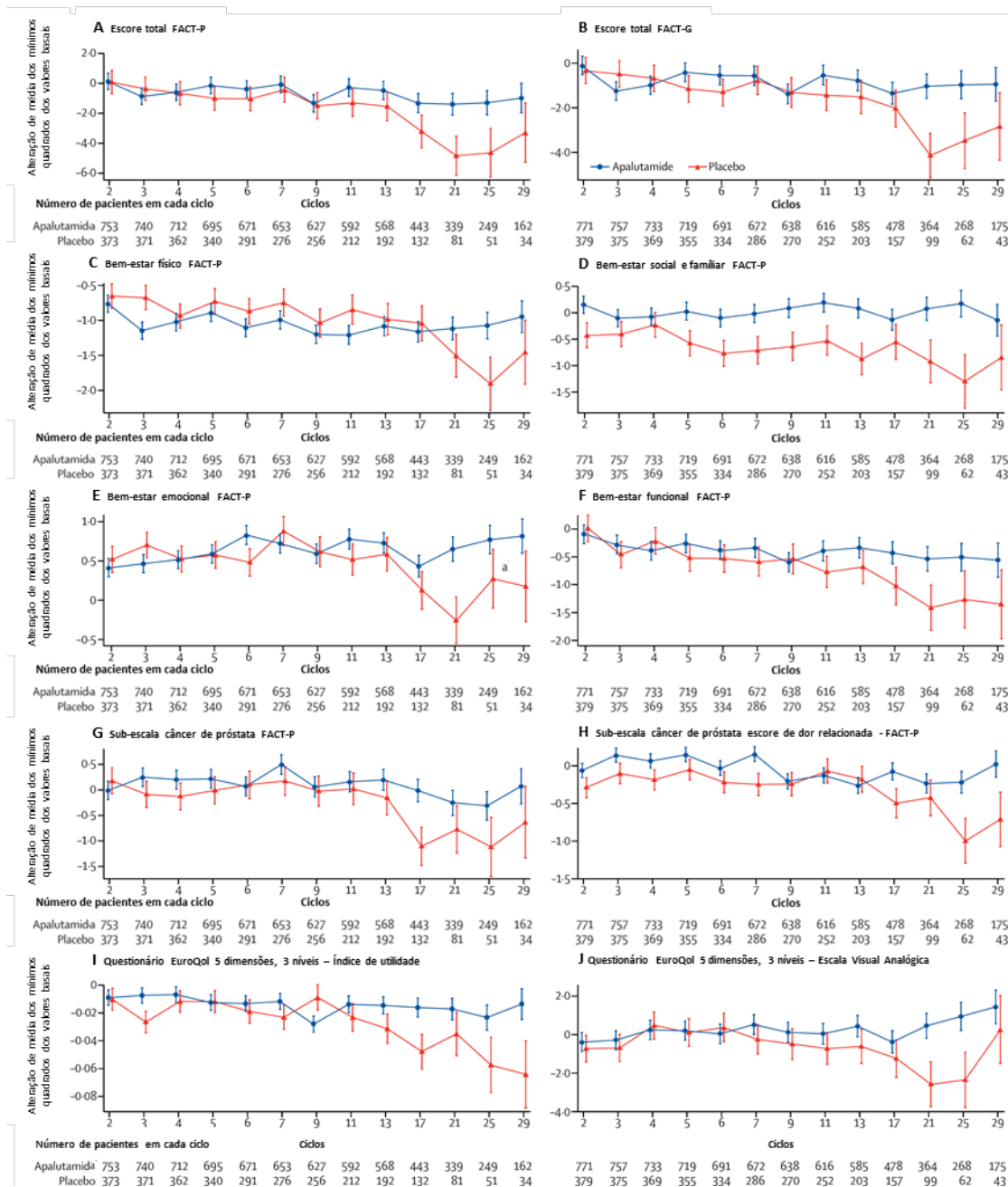
| Evento adverso | Apalutamida (N= 803) | | Placebo (N= 398) | |
|--|--------------------------------|-------------|---------------------|-------------|
| | Qualquer grau | Grau 3 ou 4 | Qualquer grau | Grau 3 ou 4 |
| | <i>Número de pacientes (%)</i> | | | |
| Algum evento adverso | 775 (96,5) | 362 (45,1) | 371 (93,2) | 136 (34,2) |
| Evento adverso grave | 199 (24,8) | — | 92 (23,1) | — |
| Evento adverso que levou a descontinuação do tratamento do estudo | 85 (10,6) | — | 28 (7,0) | — |
| Evento adverso associado à morte | 10 (1,2) | — | 1 (0,3) | — |
| Eventos adversos que ocorreram em ≥15% dos pacientes de algum dos grupos † | | | | |
| Fadiga‡ | 244 (30,4) | 7 (0,9) | 84 (21,1) | 1 (0,3) |
| Hipertensão | 199 (24,8) | 115 (14,3) | 79 (19,8) | 47 (11,8) |
| Rash‡ | 191 (23,8) | 42 (5,2) | 22 (5,5) | 1 (0,3) |
| Diarreia | 163 (20,3) | 8 (1,0) | 60 (15,1) | 2 (0,5) |
| Náusea | 145 (18,1) | 0 | 63 (15,8) | 0 |
| Perda de peso | 129 (16,1) | 9 (1,1) | 25 (6,3) | 1 (0,3) |
| Artralgia | 128 (15,9) | 0 | 30 (7,5) | 0 |
| Quedas‡ | 125 (15,6) | 14 (1,7) | 36 (9,0) | 3 (0,8) |
| Outros eventos adversos de interesse | | | | |
| Fratura‡ | 94 (11,7) | 22 (2,7) | 26 (6,5) | 3 (0,8) |
| Tontura | 75 (9,3) | 5 (0,6) | 25 (6,3) | 0 |
| Hipotireoidismo‡ | 65 (8,1) | 0 | 8 (2,0) | 0 |
| Desordem mental § | 41 (5,1) | 0 | 12 (3,0) | 0 |
| Convulsões‡ | 2 (0,2) | 0 | 0 | 0 |

7.3. Evidências Adicionais

7.3.1. *“Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial”*

Além da avaliação de eficácia e segurança, o estudo SPARTAN também avaliou dados de qualidade de vida reportados pelos pacientes de nmCRPC incluídos no estudo. Esta parte do estudo foi publicada separadamente em outro artigo científico (26). O estudo descreveu os escores de fadiga e qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes dos grupos apalutamida e placebo. A média de alteração dos mínimos quadrados de todos os dados de qualidade de vida relatados pelos pacientes ao longo do tempo mostra que a qualidade de vida relacionada à saúde foi mantida após o início do tratamento com apalutamida e foi semelhante ao longo do tempo entre os pacientes recebendo apalutamida *versus* placebo. Em todos os domínios e subdomínios dos instrumentos de avaliação de fadiga (FACT-P) e qualidade de vida (EQ5), os pacientes do grupo apalutamida apresentaram manutenção dos parâmetros, ao contrário do grupo placebo, que apresenta decréscimo ou tendência de decréscimo de todos parâmetros ao longo do tratamento (Figura 12).

Figura 12 – Escalas de fadiga e qualidade de vida de acordo com o tempo de tratamento



7.3.2. “Association of Metastasis-Free Survival and Overall Survival in Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer”

Um estudo apresentado no congresso americano de oncologia clínica (ASCO) de 2018, descreveu uma análise *post-hoc* do estudo SPARTAN. Nesta análise, os autores têm como objetivo determinar a relação entre os desfechos de SLM e SG. Os resultados do estudo demonstram que pacientes que desenvolveram metástase dentro de 6, 9 e 12 meses apresentaram uma correlação com o tempo de SG após correção para covariáveis de base (Razão de risco: 6 meses - 4,55 (IC95% 2,94-7,04); 9 meses 5,39 (IC95% 3,61-8,06); e 12 meses 6,95 (IC95% 4,59-10,53 – em todos $p < 0,0001$). Ademais, os autores avaliaram através de modelos de correlação de Spearman e modelo paramétrico de Fischer que o desfecho de SLM se correlaciona com SG com coeficientes de correlação de 0,62 e 0,69, respectivamente. Desta forma, os autores concluem que existe uma associação significativa entre SLM e SG, sendo assim, SLM é um desfecho intermediário válido para SG (40).

7.3.3. “Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Apalutamide and Enzalutamide in the Treatment of Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer”

Um estudo realizado por Chowdhury e colaboradores que foi apresentado no congresso europeu da sociedade internacional de farmacoeconomia e pesquisas de desfecho (ISPOR) descreveu a comparação indireta os resultados dos estudos com enzalutamida (PROSPER) e apalutamida (SPARTAN) em pacientes nmCRPC. Para tal, os autores realizaram um pareamento das populações dos dois estudos, utilizando a técnica de escore de propensão utilizando características como idade, PSA, tempo de dobra de PSA, ECOG e outros parâmetros clínicos como fatores de pareamento. Após realizar o pareamento das populações, uma análise do tipo Bayesiana foi realizada com a finalidade de comparar os resultados dos estudos quanto a SLM, SG e FACT-P. Por fim, com os resultados obtidos nas fases anteriores, os autores realizaram uma análise de custo-efetividade comparando enzalutamida e apalutamida. Ao comparar as populações pareadas, nenhum dos desfechos apresentou diferença estatística, ao comparar enzalutamida e apalutamida. Em uma análise de probabilidade de melhor tratamento, apalutamida obteve 73,1% e 83,5% para os desfechos de SLM e SG, respectivamente, quando comparada a enzalutamida (40). Nos cenários de análise de custo-efetividade, apalutamida foi custo-efetiva nos três cenários desenvolvidos

pelos autores, com razão de custo efetividade incremental variando de US\$3.101 a US\$40.834 por ano de vida (41).

8. Conclusões das Evidências Clínicas

As evidências científicas descritas nos tópicos anteriores suportam que a apalutamida é eficaz, com um bom perfil de segurança e de melhora da qualidade de vida. Apalutamida foi eficaz em aumentar o tempo mediano de SLM em 2 anos, com bom perfil de tolerabilidade. A prorrogação da SLM é de grande relevância clínica na população de nmCRPC (42), pois o aparecimento de metástase a distância é a principal fonte da morbidade e mortalidade nesta população (43).

A SLP é um desfecho muito utilizado e aceito por agências regulatórias e de avaliação de tecnologia em saúde. Pode ser considerada um desfecho *surrogate* para SG, com correlação tau de Kendall e correlação de Spearman com valores de 0,53 e 0,72, respectivamente, medidas estas consideradas satisfatórias (44,45).

No estudo SPARTAN, as definições de SLP e SLM foram muito semelhantes (10):

- **SLP:** tempo entre a randomização no estudo até a primeira documentação de progressão radiográfica confirmando progressão da doença, ou óbito por qualquer causa (o que ocorrer primeiro)
- **SLM:** tempo entre a randomização no estudo até o tempo em que o exame de imagem demonstre a primeira evidência de lesão óssea ou de tecidos moles, ou óbito por qualquer causa (o que ocorrer primeiro)

Devido à semelhança das definições dos dois desfechos, como esperado, os resultados de SLP e SLM também foram muito semelhantes no estudo SPARTAN. Ademais, devido às similaridades das definições é justificável que SLM seja também um desfecho do tipo *surrogate* para SG. A SLM já se demonstrou como um bom desfecho *surrogate* para SG em pacientes com câncer de próstata localizado (46,47). Uma meta-análise realizada com dados de ensaios clínicos utilizando SLM como desfecho demonstrou que SLM e SG estão fortemente correlacionadas em pacientes com câncer de próstata localizado (tau da correlação de Kendall: 0,91) (46). Além disso, uma revisão da literatura realizada recentemente identificou quatro estudos corroborando a associação entre SLM e SG (47). Especificamente no caso de

apalutamida, a aprovação regulatória pelo FDA foi do tipo *fast track*, devido aos bons resultados no estudo clínico.

Uma análise *post-hoc* do estudo SPARTAN também confirmou que SLM e SG estão fortemente correlacionados em pacientes de nmCRPC (40). Em análises de mundo real, um estudo realizado nos Estados Unidos também validou a associação entre SLM e SG em pacientes com nmCRPC de alto risco e na população geral de nmCRPC. Estas análises dão suporte ao uso de SLM como desfecho do tipo *surrogate* para SG.

9. Referências Bibliográficas

1. INCA. Estimativa 2018-Incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2017. 130 p.
2. Tourinho-Barbosa RR, Pompeo ACL, Glina S. Prostate cancer in Brazil and Latin America: Epidemiology and screening. *Int Braz J Urol*. 2016;42(6):1081–90.
3. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer. Version 1.2018. 2018.
4. 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(4):630–42.
5. Smith MR, Kabbinnavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005 May 1;23(13):2918-25.
6. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 1;26(7):1148-59. doi: 10.1200/JCO.2007.12.4487.
7. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: A mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*. 2008 Jun 1;68(11):4447-54.
8. Mohler JL, Titus MA, Bai S, Kennerley BJ, Lih FB, Tomer KB, et al. Activation of the androgen receptor by intratumoral bioconversion of androstanediol to dihydrotestosterone in prostate cancer. *Cancer Res*. 2011 Feb 15;71(4):1486-96.
9. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M, et al. American Urological Association (AUA) Guideline GUIDELINE American Urological Association Prostate Cancer. 2015;(April):1–23.
10. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*.

2018;NEJMoa1715546.

11. Hernandez RK, Cetin K, Pirolli M, Quigley J, Quach D, Smith P, et al. Estimating high-risk castration resistant prostate cancer (CRPC) using electronic health records. *Can J Urol*. 2015 Aug; 22(4): 7858-64.
12. Hong JH, Kim IY. Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Korean J Urol*. 2014 Mar; 55(3): 153-60.
13. Liede A, Arellano J, Hechmati G, Bennett B, Wong S. International prevalence of non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol*. 2013; (1): S250–1.
14. Aly M, Hashim M, Heeg B, Liwing J, Leval A, Mehra M, et al. Time-to-event Outcomes in Men with Nonmetastatic Castrate-resistant Prostate Cancer—A Systematic Literature Review and Pooling of Individual Participant Data. *Eur Urol Focus*. 2018 Apr 4. pii: S2405-4569(18)30088-9.
15. Saad F, Mehra M, Small EJ, Lawson J, Dasgupta A, Hadaschik BA, et al. A population-based study of the association of prostate-specific antigen doubling time (psadt) with metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) patients (PTS). *J Urol [Internet]*. 2018 Apr 1 [cited 2018 Dec 11]; 199(4): e229. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534718399245>
16. Luo J, Beer TM, Graff JN. Treatment of Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2016 Apr; 30(4): 336-44.
17. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MHA, Eisenberger MA, Parab M, Fontana JA, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: A Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer*. 2008 Jun; 112(11): 2393-400.
18. Sasse AD, Wiermann EG, Herchenhorn D, Bastos DA, Schutz FA, Maluf FC, et al. First Brazilian consensus of advanced prostate cancer: Recommendations for clinical practice. *Int Braz J Urol*. 2017; 43(3): 407–15.
19. American Urological Association. Castration-Resistant Prostate Cancer : AUA Guideline - Amended 2018. American Urological Association,. 2018. p. 1–23.
20. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns

of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol.* 2000 May;31(5):578–83.

21. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Jun;96(11):879–82.
22. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer.* 1997 Oct;80(8 Suppl):1588–94.
23. Eliasson L, de Freitas HM, Dearden L, Calimlim B, Lloyd AJ. Patients' Preferences for the Treatment of Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer: A Discrete Choice Experiment. *Clin Ther.* 2017 Apr;39(4):723–37.
24. Dawson N, Rentz A, Lloyd A, Matza L, Behl A, Mansukhani S, et al. MP86-14 PATIENT VALUATION OF CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER HEALTH STATES. *J Urol.* 2018 Apr;199(4):e1183.
25. Fujimura T, Takahashi S, Kume H, Takeuchi T, Kitamura T, Homma Y. Cancer-related pain and quality of life in prostate cancer patients: assessment using the Functional Assessment of Prostate Cancer Therapy. *Int J Urol.* 2009;16(5):522–5.
26. Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Oct;19(10):1404-1416.
27. Krahn MD, Bremner KE, Zagorski B, Alibhai SMH, Chen W, Tomlinson G, et al. Health Care Costs for State Transition Models in Prostate Cancer. *Med Decis Mak.* 2014 Apr;34(3):366–78.
28. Li TT, Shore ND, Mehra M, Todd MB, Saadi R, Leblay G, et al. Impact of subsequent metastases on costs and medical resource use for prostate cancer patients initially diagnosed with localized disease. *Cancer.* 2017 Sep 15;123(18):3591-3601.
29. McKay R, Haider B, Duh MS, Valderrama A, Nakabayashi M, Fiorillo M, et al. Impact of symptomatic skeletal events on health-care resource utilization and quality of life among patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases.

Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017 Sep;20(3):276–82.

30. Hagiwara M, Delea TE, Saville MW, Chung K. Healthcare utilization and costs associated with skeletal-related events in prostate cancer patients with bone metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013 Mar; 16(1):23–7.
31. Asano EW, Soo H, Kim J, Carvalho Del Aguila M, Navarro S, Fernandes RA. Câncer de próstata com metástase óssea: impacto econômico para o Sistema de Saúde Suplementar brasileiro Prostate cancer with bone metastasis: budget impact to the Brazilian Private Healthcare System. *J Bras Econ Saúde.* 2018;10(2):157–64.
32. Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer.* 2011 May 15; 117(10):2077-85.
33. Gater A, Abetz-Webb L, Battersby C, Parasuraman B, McIntosh S, Nathan F, et al. Pain in castration-resistant prostate cancer with bone metastases: A qualitative study. *Health Qual Life Outcomes.* 2011 Oct 12;9:88
34. DePuy V, Anstrom KJ, Castel LD, Schulman KA, Weinfurt KP, Saad F. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. *Support Care Cancer.* 2007;15(7):869–76.
35. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163–77.
36. Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M, Sleep D. Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Qual Life Res.* 2007 May;16(4):571-5. Epub 2007 Feb 10.
37. Eric Jay Small, Fred Saad, Ying Zheng, Feng Pan, Maneesha Mehra, Joe Lawson, Boris A. Hadaschik, Hiroji Uemura, Ji Youl Lee, Paul N. Mainwaring MRS. Impact of intervening in high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (HRnmCRPC) on metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) disease burden. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr e17010).
38. Janssen. Bula Erleada®. ANVISA. 2018.

39. Smith MR, Antonarakis ES, Ryan CJ, Berry WR, Shore ND, Liu G, et al. Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort. *Eur Urol*. 2016 Dec; 70(6):963-970
40. Matthew R. Smith, Maneesha Mehra, Sandhya Nair, Joe Lawson, Eric J. Small. Association of Metastasis-Free Survival and Overall Survival in Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. In: ASCO. 2018.
41. Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik B, Uemura H, Joniau S, Pilon D, et al. MATCHING-ADJUSTED INDIRECT COMPARISON OF THE EFFICACY OF APALUTAMIDE AND ENZALUTAMIDE IN THE TREATMENT OF NON-METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. In Barcelona, Spain; 2018. Available from: <https://tools.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/84588?pdfid=58734>
42. FDA. Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure. Center for Drug Evaluation and Research; 2018.
43. Crawford ED, Bennett CL, Andriole GL, Garnick MB, Petrylak DP. The utility of prostate-specific antigen in the management of advanced prostate cancer. *BJU International*. 2013.
44. Degener F, Holmstrom S, Engen A Van, Naidoo S. Payer acceptability of metastasis-free survival as the primary end point in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. 2017;2017.
45. Morris MJ, Molina A, Small EJ, De Bono JS, Logothetis CJ, Fizazi K, et al. Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results. *J Clin Oncol*. 2015;33(12):1356–63.
46. Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff P, Sartor O, et al. Metastasis-free survival is a strong Surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(27):3097–104.
47. Li T, Thompson M, Tran D. Metastatic-Free Survival And Overall Survival In Prostate Cancer. *Value Heal*. 2015;18(3):A14.