



Parecer Técnico-Científico

Apalutamida (Erleada®) para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração, com alto risco de desenvolvimento de metástase

Desenvolvido por: Janssen-Cilag Farmacêutica

Submetido para: Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)

Submetido em: 03 de Maio de 2019

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	6
1. CONDIÇÃO CLÍNICA	8
1.1 Epidemiologia	8
1.2 Diagnóstico e Estadiamento	10
1.3 História Natural do Câncer de Próstata.....	13
1.4 Carga da Doença	17
2. PADRÕES DE TRATAMENTO DA DOENÇA.....	24
3. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS.....	27
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	27
4.1 Indicação	27
4.2 Características farmacológicas	28
4.3 Posologia e modo de administração	28
4.4 Programa clínico de apalutamida para nmCPRC.....	28
4.5 Desfechos específicos utilizados para avaliação da eficácia de apalutamida em nmCPRC	29
5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	30
5.1 Revisão Sistemática da Literatura	30
5.2 Evidências Adicionais	49
5.3 Discussão das Evidências Clínicas.....	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
ANEXO 1	67
ANEXO 2	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Incidência do câncer de próstata em homens nas regiões do Brasil*	9
Tabela 2. Classificação TNM.....	12
Tabela 3. Definição de progressão bioquímica em nmCPRC.....	14
Tabela 4. Diretrizes de o tratamento para nmCPRC	26
Tabela 5. Programa clínico de apalutamida para nmCPRC	28
Tabela 6. Questão de pesquisa estruturada no formato PICO.	30
Tabela 7. Bases de dados para a busca de evidências científicas.....	31
Tabela 8. Estratégia de busca para a metodologia descrita na revisão sistemática.....	31
Tabela 9. Estudos selecionados para análise qualitativa.	35
Tabela 10. Critérios de inclusão e exclusão do estudo SPARTAN.....	37
Tabela 11. Características dos pacientes no <i>baseline</i> *.....	38
Tabela 12. Desfechos secundários pré-especificados e exploratórios *.....	41
Tabela 13. Eventos adversos*.....	42
Tabela 14. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com os critérios GRADE.....	47
Tabela 15. Alocação dos pacientes no acompanhamento de 1 ano: descontinuações e tratamento subsequente.	50
Tabela 16. Eventos adversos de interesse no grupo apalutamida.	51
Tabela 17. Comparações dos HRs e diferenças médias dos mínimos quadrados do estudo SPARTAN original <i>versus</i> combinação para as características do estudo PROSPER.....	54
Tabela 18. Resultados da MAIC.	55
Tabela 19. Eventos adversos.....	56
Tabela 20. Resumo da SG.....	57
Tabela 55. Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.	67
Tabela 56. Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.....	68

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tipos mais incidentes de câncer no mundo para a população masculina	8
Figura 2. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 na população masculina, exceto pele não melanoma*	9
Figura 3. Análise temporal de incidência e mortalidade de câncer de próstata no Brasil	10
Figura 4. Escore de Gleason	12
Figura 5. Jornada do paciente com câncer de próstata.....	13
Figura 6. Sobrevida livre de metástase de acordo com as taxas de PSADT	15
Figura 7. Estimativa 1 da população-alvo – pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração, de alto risco de desenvolvimento de metástase, atendidos na saúde suplementar	16
Figura 8. Estimativa 2 da população-alvo – pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração, de alto risco de desenvolvimento de metástase, atendidos na saúde suplementar	16
Figura 9. Risco de metástase óssea ou morte de acordo com PSDAT (33).....	17
Figura 10. Escores médios de FACT-P em pacientes com câncer de próstata metastático e não metastático	19
Figura 11. Escore do FACT-G/P em pacientes com mCPRC de acordo com a gravidade da dor medida pelo VAS.....	20
Figura 12. Custos médios para 100 pacientes-dias (\$ CAD 2008).....	21
Figura 13. Custos totais para pacientes com câncer de próstata não metastático 12 meses antes e após a progressão para doença metastática versus grupo controle sem progressão metastática (USD 2012)	22
Figura 14. Custos médios ambulatoriais e hospitalares por evento ósseo (USD 2010)	23
Figura 15. Fluxograma de avaliação e decisão terapêutica em pacientes com câncer de próstata resistente à castração	25
Figura 16. Fluxo de Identificação e Seleção de Estudos.....	34
Figura 17. Estimativas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de metástases.	39
Figura 18. Análises de subgrupo da sobrevida livre de metástases.	40
Figura 19. Desfechos de eficácia secundários pré-especificados e exploratórios.	41
Figura 20. Escore total FACT-P (A), FACT-G (B), escore das subescalas FACT-P (C – H) e escores EQ-5D-3L (I, J) por grupo de tratamento ao longo do tempo.	44
Figura 21. Variação média dos mínimos quadrados a partir do <i>baseline</i> no escore total FACT-P (A), FACT-G (B), escore das subescalas FACT-P (C – H) e escores EQ-5D-3L (I, J) por grupo de tratamento ao longo do tempo.	45
Figura 22. Desenho do estudo SPARTAN.	49

Figura 23. Alocação dos pacientes no acompanhamento de um ano: descontinuações e tratamento subsequente.	50
Figura 24. Segunda sobrevida livre de progressão (1 ano depois).....	51
Figura 25. Segunda sobrevida livre de progressão.	51
Figura 26. Incidência cumulativa de quedas de grau 3 (A), fraturas (B) e rash cutâneo	52
Figura 27. Incidência cumulativa de EAs de grau 3/4 (A) e EAG (B).....	53
Figura 28. Resultados da MAIC para HRs de SLM e SG entre apalutamida e enzalutamida.	55

RESUMO EXECUTIVO

CONDIÇÃO CLÍNICA: O câncer de próstata é o mais incidente entre os homens (com exceção dos tumores de pele não melanoma), com estimativas de 68.220 mil casos novos no Brasil para o biênio de 2018-2019. Apesar de a maioria dos casos ter bom prognóstico, alguns pacientes podem não responder às terapias curativas e à terapia de privação de androgênio (ADT, do inglês *androgen deprivation therapy*). Pacientes com câncer de próstata não metastático recebendo ADT acabarão se tornando resistentes, desenvolvendo câncer de próstata não metastático, resistente à castração (nmCPRC). Dentre esses pacientes, aqueles com elevação rápida de PSA estão sob alto risco de desenvolvimento de metástase. É estimado que 14.286 pacientes se enquadrem na classificação de nmCPRC de alto risco na saúde suplementar. Quando o paciente atinge o estado metastático o prognóstico é alterado drasticamente, com prejuízo pronunciado na qualidade de vida e sobrevida, além de consequente impacto na utilização de recursos em saúde.

PADRÕES DE TRATAMENTO DA DOENÇA: Conforme ocorre a progressão da doença após terapia local curativa, a terapia com ADT é considerada como o padrão de terapia sistêmica. Quando os pacientes estão resistentes a ADT, no estado de nmCPRC, o padrão de tratamento antes do surgimento das novas terapias era manipulação hormonal secundária com antiandrogênicos de primeira geração e observação. Porém, essas estratégias não demonstraram ganho de sobrevida.

NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS: Atualmente não há opções terapêuticas efetivas disponíveis para o tratamento de pacientes com nmCPRC atendidos na saúde suplementar, resultando em uma necessidade não atendida de uma opção de tratamento eficaz que possa atrasar significativamente o início da doença metastática e manter a qualidade de vida dos pacientes.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA: Erleada® (apalutamida) é indicado para o tratamento de pacientes com nmCPRC. A apalutamida é um antagonista potente e seletivo do receptor de andrógenos (AR) sem propriedades agonistas significativas. A dose recomendada de Erleada® (apalutamida) é 240 mg (quatro comprimidos revestidos de 60 mg) administrado via oral uma vez ao dia. Os pacientes também devem receber um análogo do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) concomitantemente ou devem ter uma orquiectomia bilateral.

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS: Foi realizada uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de Erleada® (apalutamida) em combinação a ADT comparado a ADT monoterapia no tratamento de pacientes com nmCPRC com alto risco de desenvolvimento de metástase. No estudo SPARTAN, o risco de metástase ou morte foi reduzido em mais de 70% com apalutamida em comparação com placebo, e a mediana de sobrevida livre de metástase (SLM) foi mais de 2 anos mais longa (40,5 meses vs. 16,2 meses). A sobrevida livre de progressão (SLP), o tempo até a metástase e o tempo para progressão sintomática também foram significativamente maiores com apalutamida, enquanto a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS) foi preservada. Adicionalmente, a sobrevida global (SG), o tempo até o início da quimioterapia citotóxica e a segunda SLP foram maiores com apalutamida do que com placebo. Após o acompanhamento de um ano do estudo SPARTAN, o tratamento com

apalutamida antes do desenvolvimento de metástases resultou em uma melhora na segunda SLP, com uma redução de 50% no risco de progressão secundária ou morte, sugerindo que o início precoce da terapia, ainda no período não metastático de alto risco, é mais eficaz na prevenção da progressão ou morte. O perfil de segurança de apalutamida permaneceu inalterado, sem aumento na toxicidade cumulativa.

EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS: Foram desenvolvidos um modelo de custo-efetividade (CEA) e impacto orçamentário (IO) para estimar os custos relacionados a incorporação de apalutamida no sistema de saúde suplementar brasileiro. O desfecho principal do CEA foi a sobrevida livre de metástase, sendo a razão de custo-efetividade incremental da incorporação de apalutamida + ADT igual a R\$ 90.420,21 comparado ao ADT em monoterapia em um horizonte de 10 anos. O impacto orçamentário em 5 anos, dividido em três diferentes situações de incorporação, apresentou os seguintes resultados: R\$ 66,8 milhões quando apenas apalutamida é incorporada, R\$ 23,3 milhões quando enzalutamida é utilizada extra ROL e apenas apalutamida é incorporada e R\$ 25,9 milhões quando enzalutamida é utilizada extra ROL e ambos são incorporados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS: As evidências apresentadas nesse dossiê demonstram que, comparada à monoterapia com ADT, a adição de apalutamida no tratamento de pacientes com nmCPRC apresenta benefícios estatisticamente significativos e clinicamente relevantes em relação a SLM e progressão sintomática da doença, com perfil toxicológico favorável e sem detrimento à qualidade de vida dos pacientes. Tendo em vista que a população de pacientes com nmCPRC de alto risco apresentam um risco de morte quatro vezes maior em comparação aos demais (38), o resultado de aumento de 2 anos na SLM apresentado no estudo SPARTAN atende exatamente às demandas dessa população, uma vez que a está comprovada a correlação deste desfecho com a SG (70). Além disso, a apalutamida mostrou ser uma terapia custo-efetiva em relação ao ADT e possui um impacto orçamentário previsível e gerenciável, tendo em vista a sua população-alvo de pacientes pequena e específica e sua duração de tratamento bem definida.

1. CONDIÇÃO CLÍNICA

1.1 Epidemiologia

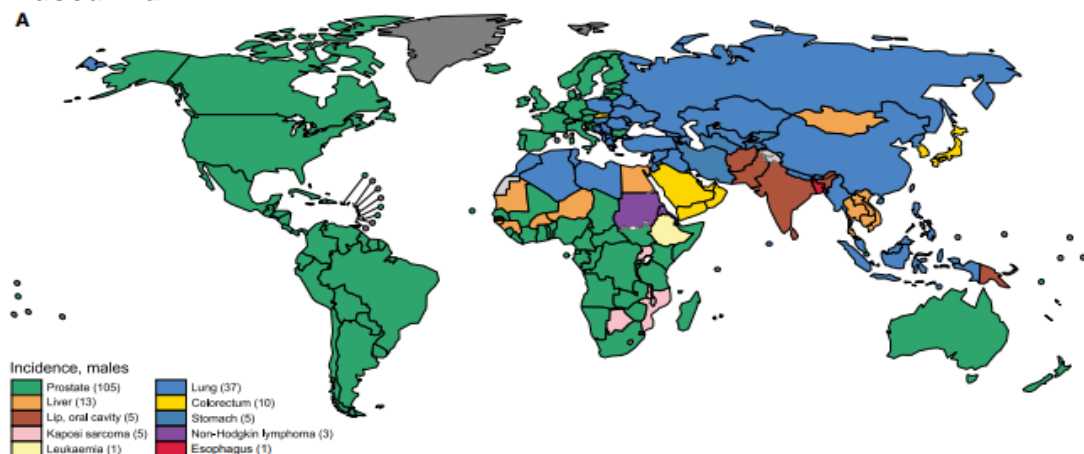
O câncer de próstata é uma patologia da glândula sexual masculina responsável pela produção de parte do líquido seminal. O adenocarcinoma é a forma mais comum da doença, sendo diagnosticado em 95% dos casos (1).

O fator de risco mais bem estabelecido para o câncer de próstata é a idade, visto que tanto a incidência como a mortalidade aumentam após os 50 anos (2). O histórico familiar em primeiro grau também é considerado um fator de risco, assim como a cor de pele/etnia. Outras associações controversas vem sendo estudadas, como hormônios sexuais, etilismo, padrões dietéticos e obesidade (2).

O câncer de próstata é a segunda neoplasia mais incidente na população masculina, ficando atrás apenas de câncer de pulmão (3). Segundo dados da *International Agency for Research of Cancer* (IARC), em 2018 foram estimados 1,3 milhão de novos casos de câncer de próstata, correspondendo a 13,5% dos cânceres diagnosticados em homens (3).

As taxas de incidência são heterogêneas entre as regiões, com as maiores taxas encontradas em áreas mais desenvolvidas como Austrália, Nova Zelândia, Europa e América do Norte. Entretanto, Caribe, Brasil e África do Sul também apresentam taxas elevadas (3). Nessas regiões o câncer de próstata ocupa a primeira posição como o tipo de câncer mais diagnosticado entre os homens (Figura 1).

Figura 1. Tipos mais incidentes de câncer no mundo para a população masculina



Fonte: GLOBOCAN, 2018 (3)

O câncer de próstata representa a quinta causa mais frequente de morte por câncer entre homens. Os dados da IARC estimam que em 2018 houve 359 mil mortes por essa causa (3). Os dados de mortalidade não necessariamente seguem as tendências geográficas dos dados incidência, sendo as regiões da África subsaariana e

Caribe as que apresentam maiores taxas de mortalidades (3). Isto sugere que a maioria das pessoas em países de baixa renda é diagnosticada com doença mais avançada, quando é mais difícil tratar o câncer e requer intervenções radicais (3). Alguns autores argumentam que a heterogeneidade nas taxas de incidência e mortalidade do câncer de próstata entre os países, pode ser devida ao subdiagnóstico, subnotificação, diferenças nas práticas de rastreamento, diferenças no acesso aos serviços de saúde, lacunas no conhecimento e conscientização e atitudes em relação aos exames de detecção (4).

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou a ocorrência de 68.220 mil casos novos de câncer de próstata para o biênio de 2018-2019 (2). Com exceção dos tumores de pele não melanoma, o câncer de próstata é o mais incidente entre os homens, representando 31,7% dos casos de câncer diagnosticados nessa população.

Figura 2. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 na população masculina, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%	Homens 
Próstata	68.220	31,7%	
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%	
Cólon e Reto	17.380	8,1%	
Estômago	13.540	6,3%	
Cavidade Oral	11.200	5,2%	
Esôfago	8.240	3,8%	
Bexiga	6.690	3,1%	
Laringe	6.390	3,0%	
Leucemias	5.940	2,8%	
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%	

*Números arredondados para múltiplos de 10
Fonte: INCA, 2018 (2)

Em relação à prevalência, a IARC estimou que 52 a cada 100 mil homens possuam a doença no Brasil (5).

As estimativas do INCA também apontam que a incidência do câncer de próstata é elevada em todas as regiões do Brasil, com as maiores taxas encontradas nas Regiões Sul (96,85/100 mil) e Sudeste (69,83/100 mil) (Tabela 1).

Tabela 1. Incidência do câncer de próstata em homens nas regiões do Brasil*

Região	Casos	Taxa**
Norte	2.700	29,41
Nordeste	15.820	56,17
Centro-Oeste	5.330	66,75
Sudeste	30.080	69,83
Sul	14.290	96,85

*Números arredondados para múltiplos de 10 **para 100 mil habitantes
Fonte: INCA, 2018 (2)

Nos últimos anos, houve uma elevação da incidência do câncer de próstata em várias regiões no mundo (6). Wong e cols. (2016) realizaram uma análise em 26 países, dos quais 23 (88%) apresentaram aumento da incidência de câncer de próstata (6). O Brasil foi classificado no grupo de países no quais a incidência vem aumentando e a mortalidade diminuindo (6). Entretanto, ao observarmos a Figura 3, é possível notar que a incidência vem crescendo de forma bem pronunciada, enquanto a mortalidade apresentou uma queda modesta. De acordo com os dados mais recentes do INCA, em 2015 ocorreram 14.484 óbitos por câncer de próstata no Brasil (2).

Figura 3. Análise temporal de incidência e mortalidade de câncer de próstata no Brasil



Fonte: Wong et al., 2016 (6).

Por possuir elevada incidência e mortalidade, o câncer de próstata é considerado um problema de saúde pública (2). Desta forma, em 2001 foi instituído no Brasil o Programa Nacional de Controle de Câncer de próstata, que visa estabelecer estratégias em planejamento, gestão e avaliação em saúde, epidemiologia, urologia, oncologia clínica, radioterapia e cuidados paliativos sobre as formas de prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer de próstata, em todos os seus estágios evolutivos (7).

1.2 Diagnóstico e Estadiamento

A natureza do câncer de próstata é silenciosa, sendo a maioria absoluta dos pacientes assintomática (8,9). Ainda assim, a sintomatologia mais comum nos pacientes consiste em jato urinário fraco, dificuldade para urinar acompanhada de dor, aumento do número de micções, noctúria, hematúria, perda de peso, fraqueza muscular, disfunção erétil e sangue no sêmen. Em casos mais avançados da doença os pacientes podem apresentar dor óssea, fraturas, massa palpável, linfedema ou tromboembolismo venoso (8).

O conjunto de métodos para investigação de câncer de próstata incluem o toque retal, que faz parte do exame físico, a dosagem de antígeno específico da próstata

(PSA, do inglês *prostate specific antigen*) e a biópsia guiada por ultrassonografia transretal (USTR). A ressonância magnética (RM) tem indicação em casos selecionados (8,9).

Os dois principais exames utilizados na detecção são o PSA e o exame de toque retal. A combinação desses dois testes permite identificar o câncer em pelo menos 75% dos pacientes (10,11). A variação dos limites normais de PSA é de até 4 ng/ml, porém podem existir tumores com PSA abaixo desse valor (12). Para um valor de PSA acima de 10 ng/ml há indicação formal para biópsia e para valores identificados entre 4-10 ng/ml deve ser também levado em consideração a velocidade do PSA e a relação PSA livre/total (12).

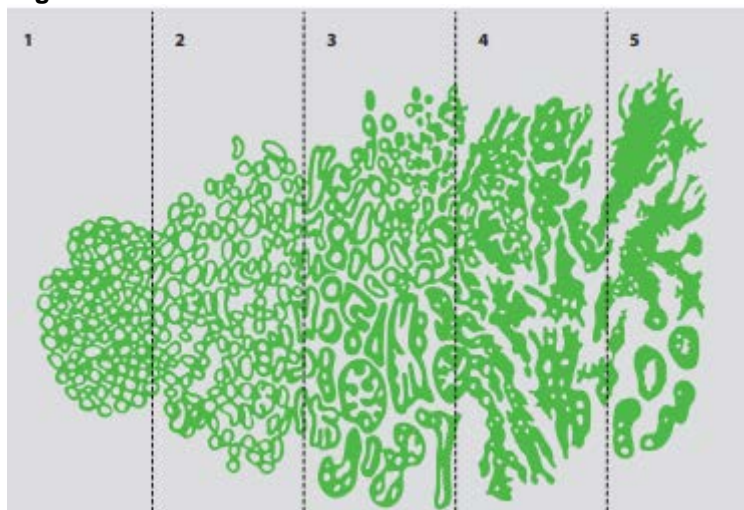
A elevação do PSA indica alguma alteração na glândula prostática, que pode ser ou não resultado de um tumor. Dessa forma, é de extrema importância o ajuste com outros fatores como idade, velocidade de progressão do PSA, relação PSA livre/total, entre outros, para buscar uma avaliação mais assertiva (10).

A densidade do PSA é a razão do nível de PSA no soro pelo volume da próstata. Quanto maior a densidade do PSA, mais provável a existência de câncer de próstata. Valores acima de 0,15 indicam suspeita do câncer. A relação PSA livre/ PSA total é amplamente utilizada para diferenciar hiperplasia prostática benigna de câncer de próstata e para avaliar o risco de câncer de próstata quando a dosagem de PSA encontra-se entre 4-10 ng/mL e TR negativo. Valores abaixo de 0,25 são indicativos de câncer. A velocidade de PSA (PSAV) é o aumento absoluto anual de PSA (ng/mL/ano). Valores acima de 0,40 apontam para uma maior chance de câncer de próstata. O tempo de duplicação do PSA (PSADT, do inglês PSA – *doubling timing*) mede o tempo que o PSA leva para se duplicar. Essa cinética do PSA é utilizada para seguimento após definir alguma forma de tratamento para doença (13).

Após a sugestão de câncer de próstata pelo PSA e pelo exame de toque retal, o diagnóstico será fornecido pelo estudo histopatológico da próstata e o laudo emitirá a Graduação Histológica do Sistema de Gleason (10). O escore de Gleason indica que quanto mais indiferenciado o tumor, mais agressivo é o seu comportamento, sendo o escore final ou combinado, resultante da soma dos graus do padrão primário (predominante) e secundário (segundo grau histológico mais comum) (8). A Figura 4 ilustra os escores de acordo com a apresentação histológica. Após a soma do padrão primário e secundário, os tumores são classificados como (8):

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

Figura 4. Escore de Gleason



Fonte: N. James, 2014 (8)

O estadiamento da doença é feito pelo sistema Tumor, Linfonodo, Metástases (TNM), T – a extensão do tumor primário; N – a presença e a extensão de metástases em linfonodos regionais e M – a presença de metástase à distância (Tabela 2).

Tabela 2. Classificação TNM

T – Tumor primário		
	Tx	O tumor não pode ser avaliado
	T0	Sem evidência do tumor primário
T1	Tumor clinicamente inaparente, não palpável nem visível por meio de exame de imagem.	
	T1a	Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado.
	T1b	Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado.
	T1c	Tumor identificado por biópsia por agulha (p.ex., devido a PSA elevado)
T2	Tumor confinado à próstata ^a	
	T2a	Tumor que envolve uma metade de um dos lobos ou menos.
	T2b	Tumor que envolve mais da metade de um dos lobos, mas não ambos os lobos.
	T2c	Tumor que envolve ambos os lobos
T3	Tumor além da cápsula prostática ^b	
	T3a	Extensão extracapsular (uni ou bilateral) incluindo envolvimento microscópico do colo vesical.
	T3b	Tumor que invade vesícula(s) seminal(ais).
T4	Tumor que está fixo ou que invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais: esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus, e/ou parede pélvica	
N – Envolvimento linfodonal regional		
	Nx	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
	N0	Ausência de metástase em linfonodo regional.
	N1	Metástase em linfonodo regional.
M – Metástases à distância ^c		

	Mx	Ausência de metástase à distância
	M0	Metástases à distância ^c
M1		Metástase à distância
	M1a	Linfonodo(s) não regional(ais)
	M1b	Osso
	M1c	Outras localizações

Notas: ^aTumor encontrado em um ou em ambos os lobos, por biópsia por agulha, mas não palpável ou visível por exame de imagem, é classificado como T1c; ^bA invasão do ápice prostático ou da cápsula prostática (mas não além desta) é classificada como T2 e não como T3; ^cUsa-se a categoria mais avançada quando existe metástase em mais de uma localização. A categoria mais avançada é pM1c.

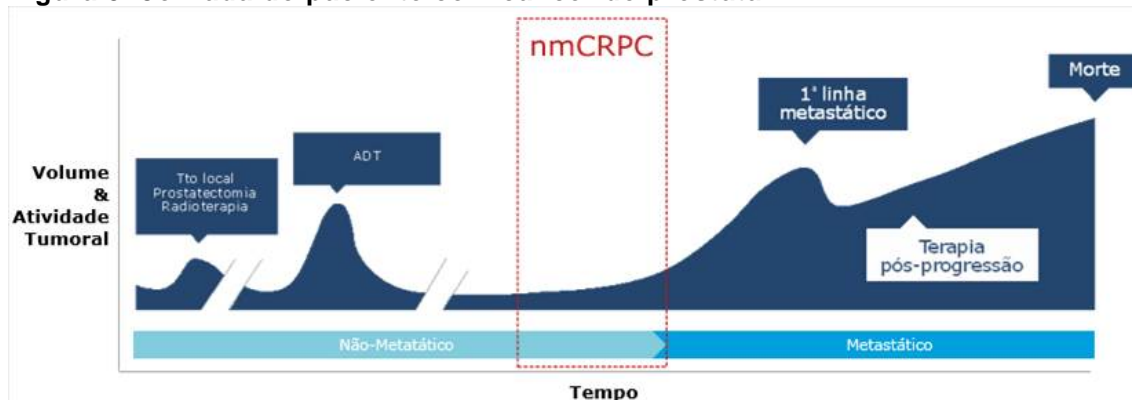
Fonte: Brasil - Ministério da Saúde (9).

1.3 História Natural do Câncer de Próstata

A história natural dos pacientes com câncer de próstata é variável e de difícil predição. Alguns casos podem disseminar rapidamente, antes mesmo de surgirem sintomas locais, enquanto outros possuem evolução lenta e indolente e podem permanecer em estado estacionário por vários anos (14).

Cerca de 80% dos pacientes são diagnosticados na fase de doença localizada, 12% com disseminação linfodonal e 4% com doença metastática (15). Uma vez diagnosticada com câncer de próstata, a maioria dos pacientes será submetida a uma tentativa de tratamento curativo sob a forma de radioterapia ou cirurgia (14). Aproximadamente 30% desses pacientes apresentará recidiva bioquímica, caracterizada pela elevação dos níveis de PSA sérico (14). De acordo com as diretrizes americanas do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e europeias da *European Association of Urology* (EAU), os pacientes com recidiva bioquímica podem ser submetidos à observação vigilante ou terapia de privação androgênica (ADT, do inglês *androgen deprivation therapy*) (16,17). No entanto, a maioria dos pacientes tratados com ADT irá apresentar progressão da doença (14). Este estado da doença é chamado de câncer de próstata resistente à castração (CPRC) (Figura 5) (14).

Figura 5. Jornada do paciente com câncer de próstata



ADT: terapia de privação de androgênio, do inglês *androgen deprivation therapy*; nmCRPC: câncer de próstata não metastático resistente à castração

Fonte: adaptado de (15)

Apesar de não haver um consenso sobre a definição de resistência à castração (18), esta pode ser descrita de forma geral como uma progressão bioquímica, radiológica ou clínica da doença em pacientes tratados com ADT, com aumento de PSA, apesar dos níveis séricos de testosterona demonstrarem que o indivíduo está castrado (< 50 ng/dL). A Tabela 3 descreve alguns critérios de progressão bioquímica utilizados.

Tabela 3. Definição de progressão bioquímica em nmCPRC

Fonte	Definição
PCWG2* (19)	Três aumentos de PSA com uma semana de intervalo, com o último PSA > 2ng / mL
EAU (20)	Três aumentos consecutivos de PSA com uma semana de intervalo, resultando em dois aumentos de 50% em relação ao nadir ** e um PSA > 2 ng / mL

ADT: terapia de privação de androgênio, do inglês *androgen deprivation therapy*; PSA: antígeno específico da próstata, do inglês *prostate specific antigen*; EAU: *European Association of Urology*; PCWG2: *Prostate Cancer Working Group 2*

*Utilizada no estudo SPARTAN (21)

**Define-se como PSA nadir (PSAn) o valor mais baixo do PSA medido após qualquer método de tratamento

Estima-se que aproximadamente 10% a 20% dos pacientes com câncer de próstata irão desenvolver resistência à castração em cinco anos e destes, ≥ 84% apresentarão metástase no momento do diagnóstico de CPRC (15). Esta condição é referida como câncer de próstata metastático resistente à castração (mCPRC) (Figura 5) (22). Pacientes com CPRC e sem evidência radiográfica de metástase são definidos como câncer de próstata não metastático resistente à castração (nmCPRC) (22). Pacientes com nmCPRC progridem ao longo do tempo (Figura 5); de 33% a 48% destes pacientes irão desenvolver metástase em 2 anos do diagnóstico de CPRC (22–25).

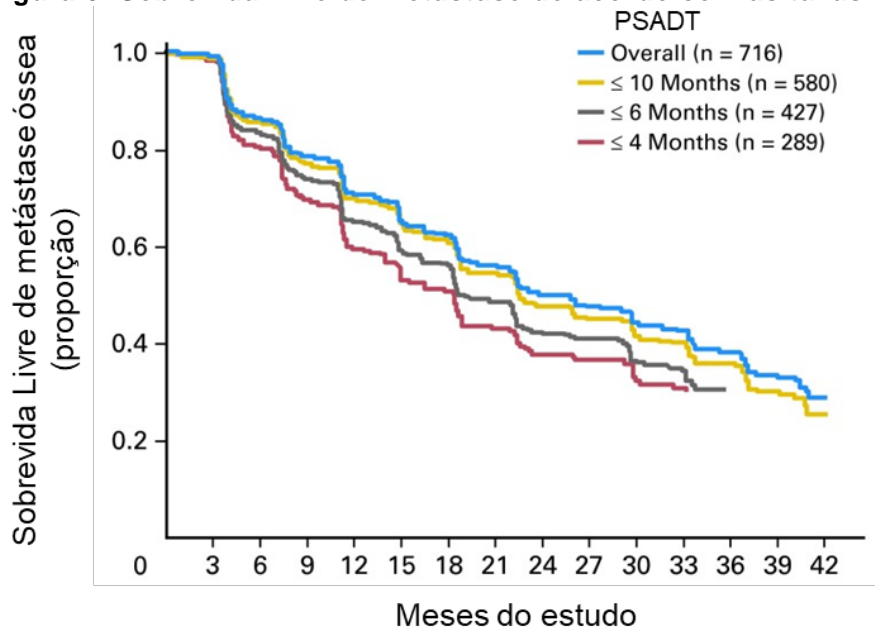
Apesar dos pacientes com nmCPRC invariavelmente evoluírem para doença metastática (22), os dados na literatura sobre a história natural neste grupo de pacientes identificaram vários fatores que predizem a probabilidade de sobrevida livre de metástases (SLM). Dentre esses, alguns autores argumentam que o PSADT é o fator preditor mais importante (26–28).

Uma série de estudos vem demonstrando a correlação inversa entre o tempo de PSADT e o risco de metástase em pacientes com nmCPRC (26,28–31). A partir de uma análise multivariada, Howard e cols. (2017) observaram que um PSADT de < 3 meses foi associado com um risco aproximadamente nove vezes maior de metástase (*Hazard ratio* [HR] 8,63; Intervalo de Confiança [IC] 95% 5,07 -14,7) (30). Fred e cols. (2018) conduziram um estudo retrospectivo que incluiu 84.479 pacientes com câncer de próstata; a mediana de SLM foi significativamente menor em pacientes com nmCPRC com PSADT ≤10 meses comparados aqueles com PSADT >10 meses (15,2 meses versus 30,5 meses, p<0,0001) (32).

Alguns dados também apontam para a relação do PSADT especificamente com a sobrevida livre de metástase óssea. Um estudo clínico randomizado de fase III demonstrou que em pacientes do grupo placebo com PSADT ≤ 10 meses a SLM óssea

foi estatisticamente inferior ao grupo com PSADT mais longo do que esse valor (HR 0,84; $p = 0,042$) (33). A relação entre o PSADT e a SLM está ilustrada na Figura 6.

Figura 6. Sobrevida livre de metástase de acordo com as taxas de PSADT

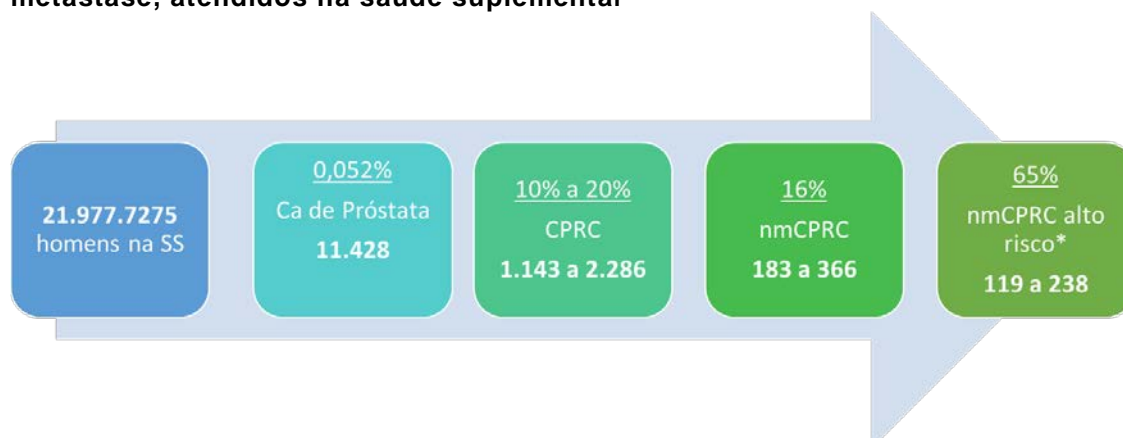


PSADT: tempo de duplicação do PSA (PSADT, do inglês PSA – doubling timing)
Fonte: adaptado de Smith et al. 2013 (33)

A partir dessas evidências, os especialistas na doença chegaram a um consenso de que a estratificação de risco de metástase é importante na tomada de decisões sobre o manejo de pacientes com nmCPRC (16). As diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam um ponto de corte de PSADT de ≤ 10 meses para definição de pacientes considerados como alto risco (16). Cerca de 65% dos pacientes com nmCRPC apresentam PSADT igual ou inferior a 10 meses e, portanto, figuram entre os pacientes de alto risco para desenvolver metástase (32–34).

Baseado nas informações apresentadas a estimativa da população-alvo inicia-se pelos dados de pacientes do sexo masculino atendidos na saúde suplementar, de 21.977.727 (35). A esse número foi aplicada a prevalência de 0,052% de câncer de próstata na população masculina no Brasil, resultando em 11.428 pacientes (36). Destes, de 10%-20% irão desenvolver CPRC (15), dos quais apenas 16% não serão metastáticos no momento desse diagnóstico (15). Finalmente, desse grupo de pacientes com nmCPRC, 65% apresentarão alto risco desenvolvimento de metástase, indicando uma população-alvo de 119 a 238 pacientes (Figura 7) (32–34).

Figura 7. Estimativa 1 da população-alvo – pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração, de alto risco de desenvolvimento de metástase, atendidos na saúde suplementar



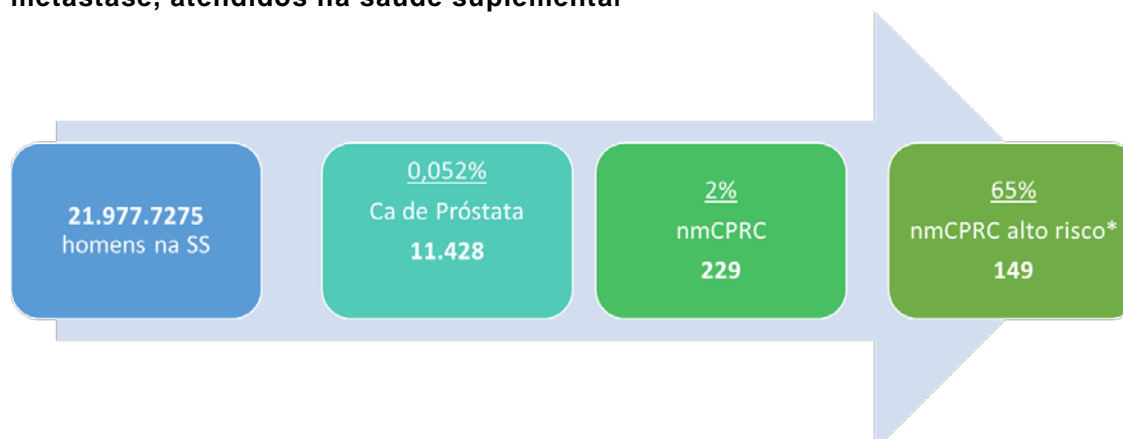
SS: saúde suplementar; Ca: câncer; CPRC: câncer de próstata resistente à castração; nmCPRC: câncer de próstata não metastático resistente à castração

Nota: *alto risco de desenvolvimento de metástase, ou seja, PSADT ≤ 10 meses

Fonte: elaboração própria a partir das referências (15,32–36)

Esses dados estão consistentes com a estimativa de prevalência de nmCPRC descrita no estudo de Liede e cols. (2013). Baseado em um modelo de fluxo de pacientes, os autores estimaram que 2% dos pacientes com câncer de próstata no Brasil seriam nmCPRC (37). Aplicando esse valor ao número de pacientes com câncer de próstata na saúde suplementar, seguidos de 65% daqueles com alto risco (32–34), a estimativa da população-alvo é de 149 pacientes, ou seja, dentro da faixa de pacientes estimada anteriormente (Figura 8).

Figura 8. Estimativa 2 da população-alvo – pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração, de alto risco de desenvolvimento de metástase, atendidos na saúde suplementar



SS: saúde suplementar; Ca: câncer; CPRC: câncer de próstata resistente à castração; nmCPRC: câncer de próstata não metastático resistente à castração

Nota: *alto risco de desenvolvimento de metástase, ou seja, PSADT ≤ 10 meses

Fonte: elaboração própria a partir das referências (15,32–36)

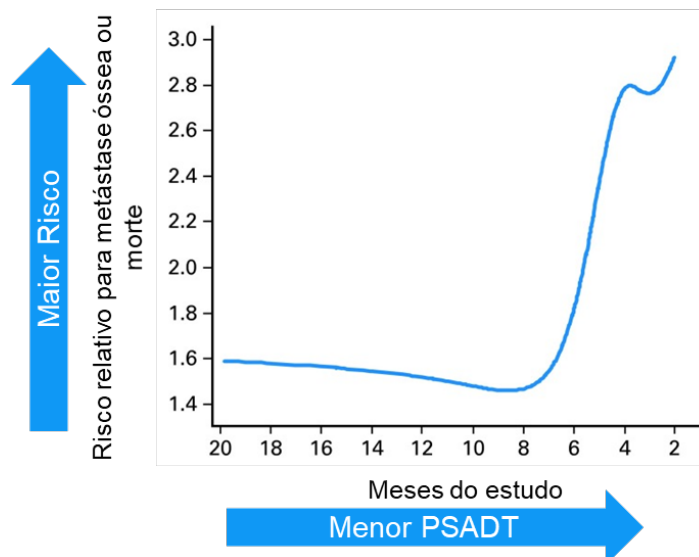
1.4 Carga da Doença

1.4.1 Carga Humanística

Como descrito na seção 1.2, o câncer de próstata é uma doença silenciosa e a maioria dos casos é assintomática (14). Entretanto, a progressão para estágios mais avançados da doença gera um impacto substancial na vida dos pacientes. Um estudo qualitativo envolvendo pacientes com nmCPRC buscou entender como essa condição afeta os pacientes (38). As preocupações mais frequentes identificadas no estudo foram disfunção sexual (disfunção erétil e perda da libido) e sintomas urinários, como urgência urinária e incontinência. Mais de um terço dos pacientes também relataram sentir falta de energia ou fadiga. Os sintomas de maior impacto foram a necessidade de monitorar/ planejar a frequência urinária, a restrição de atividades diárias e a frustração ou ansiedade sobre o diagnóstico, sintomas ou tratamento de nmCPRC (38).

Além das implicações na qualidade de vida dos pacientes, um conjunto de evidências demonstram que a condição de ser um paciente com nmCPRC com tempo curto de PSADT confere a esses indivíduos um pior prognóstico em relação à mortalidade (33,39). No estudo de Smith e cols. (2013) é explorada a relação das taxas de PSADT e o risco de morte ou metástase óssea, onde pode-se observar um aumento brusco desse risco após as taxas de PSADT caírem para 10-8 meses (33) (Figura 9).

Figura 9. Risco de metástase óssea ou morte de acordo com PSADT (33)



PSADT: tempo de duplicação do PSA (PSADT, do inglês PSA – doubling timing)

Nota: O eixo y representa risco crescente; o eixo x representa o PSADT na entrada do estudo expresso como variável contínua. Para fins práticos, o eixo x começa aos 20 meses na origem e vai para o dobro do tempo de 2 meses

Uma revisão sistemática conduzida por Aly e cols. (2018) identificou que pacientes com PSADT menor ou igual que 10 meses apresentam risco de morte quatro vezes maior (*Odds ratio* [OR] = 3,98; Intervalo de Confiança [IC] 95%: 1,58-10,01) e maior risco de metástases ou morte (OR= 12,1; IC 95%: 3,59-40,54) quando

comparados com pacientes com PSADT maior que 10 meses (39). No estudo retrospectivo de Fred e cols., a sobrevida global mediana foi significativamente menor nos pacientes de alto risco em comparação aos de baixo risco (36 meses versus 57,6 meses; $p = 0,0092$) (32).

Desta forma, os pacientes com nmCPRC apresentam repercussões psicológicas devido ao medo e angústia por estarem na iminência de desenvolver a doença metastática (38). A progressão da doença é um motivo de preocupação constante para pacientes com nmCPRC (40,41). Um estudo de *time trade-off* (TTO) realizado nos EUA avaliou as preferências relativas de pacientes com CPRC para estados de saúde não metastáticos e metastáticos ($N = 96$). Três estados de saúde foram considerados: 1) viver com nmCPRC; 2) mCPRC antes da quimioterapia; 3) mCPRC durante ou após a quimioterapia. Os pacientes foram apresentados a uma série de escolhas entre estar 5 anos em determinado estado de saúde versus estar quantidades variáveis de tempo em um estado “completamente saudável” (valores crescentes de 3 meses). As respostas a essas tarefas de escolha de TTO foram usadas para estimar as utilidades para os três estados de saúde, com maiores escores de utilidade indicando maior preferência do paciente. Os escores médios de utilidade foram 0,80 (desvio padrão [DP]: 0,36) para nmCPRC; 0,74 (DP 0,43) para mCPRC antes da quimioterapia e 0,64 (DP: 0,47) para mCPRC na quimioterapia ou após a quimioterapia. A pontuação da utilidade para mCPRC na quimioterapia ou após a quimioterapia foi significativamente menor do que para o nmCPRC ($p < 0,01$), indicando que os pacientes com CPRC atribuem um valor substancial em evitar o desenvolvimento de metástases e tratamento com quimioterapia (42).

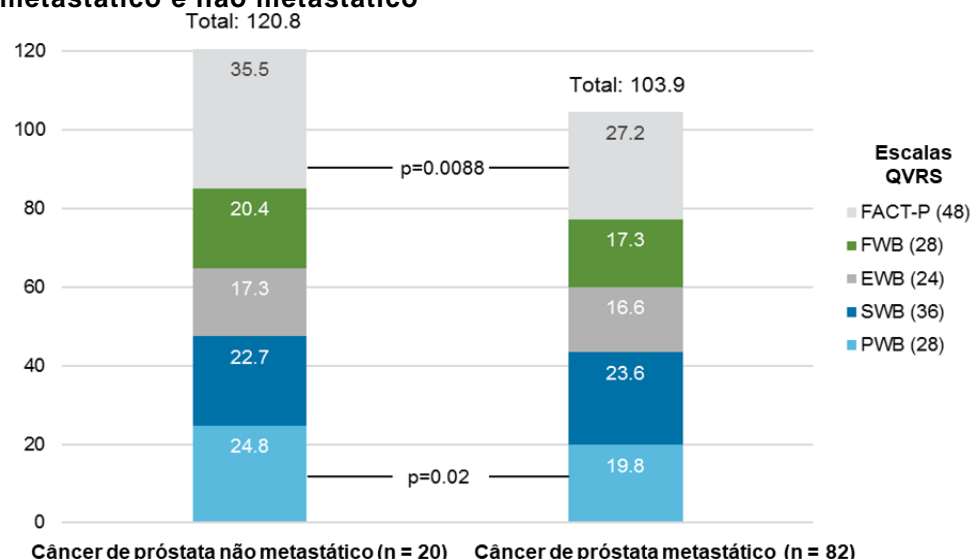
É justificável que os pacientes com nmCPRC avaliem o adiamento da progressão da metástase e quimioterapia como de grande importância, especialmente porque neste último estágio da neoplasia prostática já metastática e resistente à castração, 90% dos casos metastatizam para os ossos e frequentemente apresentam complicações, tais como fratura patológica e compressão medular (43,44).

À medida que os pacientes progridem para mCPRC, os sintomas se agravam, gerando um impacto ainda maior em suas vidas (40). Um estudo qualitativo foi realizado na Alemanha, França e EUA para investigar o impacto emocional da progressão para metástase em pacientes recentemente diagnosticados com mCPRC ($N = 24$) e também nos cuidadores desses pacientes ($N = 14$). A maioria dos pacientes relatou fadiga / cansaço (83%), disfunção sexual (79%), dor (79%) e incontinência (71%). Mais de 75% dos pacientes relataram que a progressão para mCPRC teve impacto em seus relacionamentos com outras pessoas, e 71% dos pacientes notaram que o desenvolvimento de metástases afetou seu estado emocional, causando emoções negativas como preocupação, medo, ansiedade e mau humor / depressão. Além disso, 80% dos pacientes destacaram a importância do monitoramento dos níveis de PSA e

expressaram sentimentos de medo e preocupação em observar a elevação desse parâmetro (40).

Um estudo conduzido no Japão avaliou a qualidade de vida de pacientes com câncer de próstata utilizando o questionário *Functional Assessment of Cancer Therapy-General/Prostate* (FACT-G/P). Pacientes com câncer de próstata metastático apresentaram escores significativamente menores na escala FACT-P do que pacientes controle, com câncer de próstata não metastático (27,2 vs 35,5; $p = 0,0088$; Figura 10), indicando menor qualidade de vida geral em pacientes com doença metastática. Além disso, pacientes com câncer de próstata metastático tiveram escores significativamente mais baixos na subescala de bem-estar físico (PWB, do inglês *physical well-being*) em comparação aos controles (19,8 vs 24,8; $p = 0,02$). Pacientes com metástases relataram sentir fadiga geral, dor associada à doença, restrição nas atividades diárias e distúrbios urinários (45).

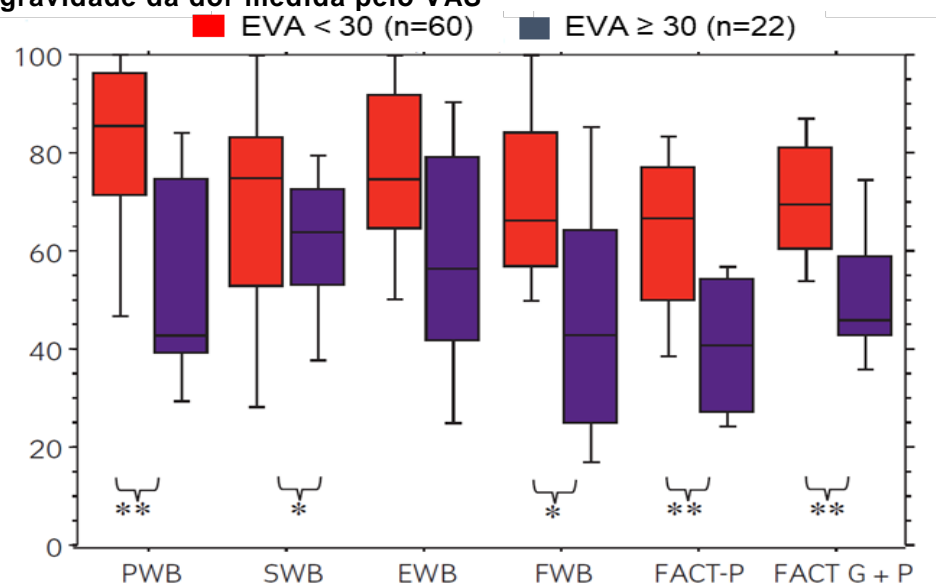
Figura 10. Escores médios de FACT-P em pacientes com câncer de próstata metastático e não metastático



Câncer de próstata não metastático (n = 20) Câncer de próstata metastático (n = 82)
QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde, EWB: bem estar emocional, do inglês *emotional well-being*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; FWB: bem estar funcioanl, do inglês *functional well-being*; PWB: bem estar físico, do inglês *physical well-being*; SWB: bem estar social, do inglês *social well-being*.
Fonte: Fujimura et al., 2009 (45)

A avaliação da dor utilizando uma Escala Visual Analógica (EVA) sugeriu que 39% dos pacientes com metástases sentiam dor, 27% dos quais tinham dor intensa (EVA ≥ 30) (45). Quase um terço (30%) de todos os pacientes com metástases e 78% daqueles que possuem dor receberam tratamento para aliviar a dor. A minoria (9%) dos pacientes que não receberam medicação para alívio da dor, apesar de apresentarem dor intensa, relatou que a dor ou dor neuropática interferiam em suas atividades diárias. Pacientes com dor intensa reduziram significativamente a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) (menor escore de FACT-G/P) em comparação àqueles sem dor intensa (Figura 11) (45).

Figura 11. Escore do FACT-G/P em pacientes com mCPRC de acordo com a gravidade da dor medida pelo VAS



EVA: Escala Visual Analógica, EWB: bem estar emocional, do inglês *emotional well-being*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; FWB: bem estar funcioanl, do inglês *functional well-being*; PWB: bem estar físico, do inglês *physical well-being*; SWB: bem estar social, do inglês *social well-being*.

* p<0.05 (Mann-Whitney U-test)

** p<0.0001

Nota: Escore de EVA ≥30 indica dor intensa

Fonte: Fujimura et al., 2009 (45)

Um estudo realizado por Saad e cols. (2017) reforça o impacto que a dor proveniente dos eventos ósseos da metástase possui na qualidade de vida do paciente com mCPRC (46). Foi realizada uma análise dos dados dos estudos clínicos PREVAIL e AFFIRM com o objetivo de avaliar o impacto das complicações ósseas na QVRS em pacientes com mCPRC. A QVRS foi avaliada utilizando os instrumentos FACT-P e EQ-5D. Em geral, 587 pacientes (34,2%) em PREVAIL e 421 pacientes (35,1%) no AFFIRM tiveram pelo menos uma complicação óssea. No estudo PREVAIL, reduções significativas nas pontuações do índice de utilidade do EQ-5D ocorreram após os pacientes experimentarem sua primeira complicação óssea (diferença média ajustada pela trajetória¹ [DMAT]: -0,11; % IC: -0,15; -0,06). Da mesma forma, no AFFIRM, reduções significativas no escore total do FACT-P ocorreram após qualquer complicação óssea (DMAT: -6,94; 95% IC: -9,93; -3,95). Em ambos os estudos, a compressão da medula espinhal teve o maior impacto negativo na QVRS: PREVAIL (EQ-5D; DMAT: -0,24; IC95%: -0,39; -0,08), AFFIRM (FACT-P; DMAT: -9,69; IC: -16,10; -3,27) (46).

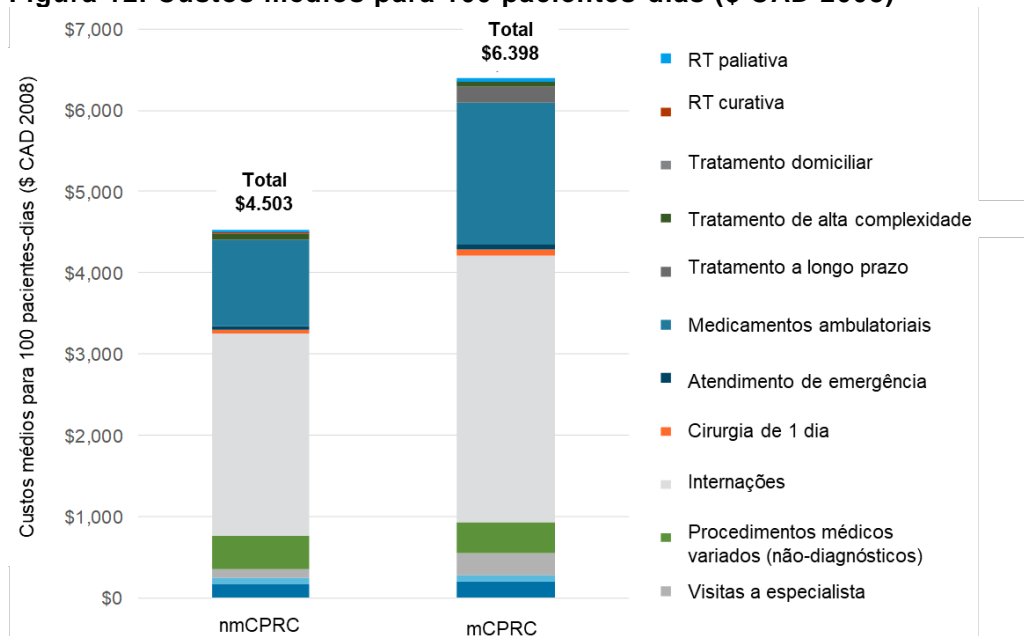
¹ definida como o desvio médio do valor pós complicação óssea em relação ao valor esperado com base na trajetória pré-complicação óssea dos pacientes

1.4.2 Carga Econômica

A progressão para o estágio de mCPRC resulta em um aumento substancial nos custos de assistência médica e uma carga econômica maior em comparação com o nmCPRC (47–50).

Em uma análise de base de dados clínicos e administrativos de pacientes incluídos no Registro de Câncer de Ontário (N = 2.748; \$ CAD 2008), os custos médios totais de saúde associados à mCPRC foram consideravelmente maiores do que aqueles associados ao nmCPRC (\$ 6.398 por 100 pacientes-dia versus \$ 4.503 por 100 pacientes-dia; \$ CAD 2008; Figura 12) (47). Os custos totais de saúde mais elevados em pacientes com mCPRC foram aqueles para consultas médicas, internações, medicamentos ambulatoriais e cuidados de longa duração (Figura 12) (47).

Figura 12. Custos médios para 100 pacientes-dias (\$ CAD 2008)



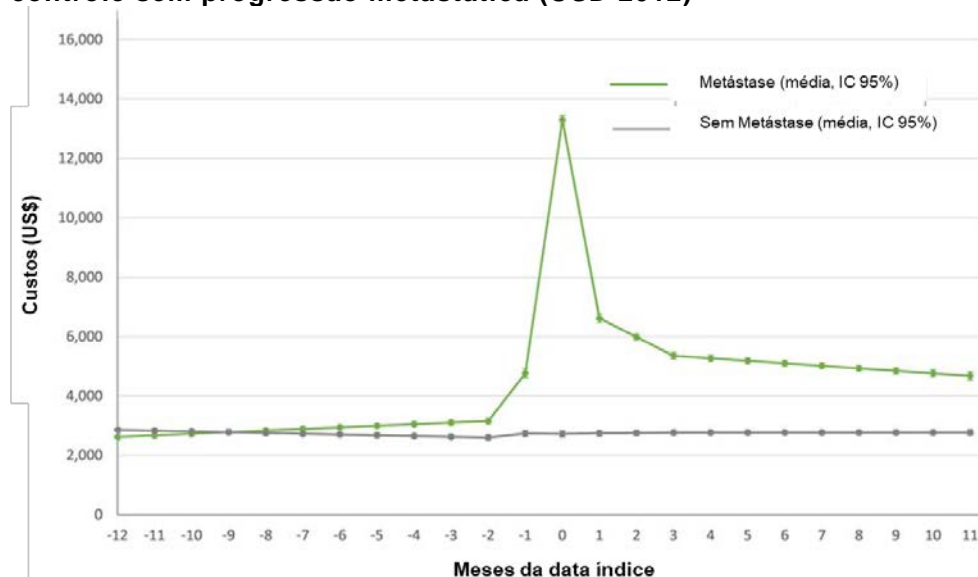
RT: radioterapia; nmCPRC: câncer de próstata não metastático resistente à castração; mCPRC: câncer de próstata metastático resistente à castração
Fonte: Krahn et al., 2014 (47)

Um estudo de coorte retrospectivo analisou os custos e utilização de recursos médicos (URM) em pacientes com câncer de próstata não metastático antes e depois da progressão para doença metastática (48). Pacientes com câncer de próstata não metastático que desenvolveram metástases subsequentes ≥ 12 meses após o diagnóstico inicial (n = 7.482) foram pareados com pacientes controles não metastáticos que não desenvolveram metástases subsequentes (n = 25.709); os dados para custos e URM foram obtidos de 12 meses antes da metástase até 12 meses após a metástase. Entre os pacientes que não desenvolveram metástases subsequentes, os custos totais ajustados permaneceram relativamente constantes durante o período de observação, com uma média ponderada de US\$ 2.746 por paciente por mês, variando de US\$ 2.603

a US\$ 2.858 durante 24 meses (US \$ 2012; Figura 13). Já os custos totais para pacientes que desenvolveram metástases aumentaram substancialmente de US\$ 2.622 (IC 95% US\$ 2.525 - US\$ 2.719) um ano antes metástase para US\$ 13.291 (IC 95%: US\$ 13.148, US\$ 13.435) durante o mês de metástase (48).

Os resultados também mostraram que os custos de internação representaram quase metade dos custos totais para pacientes metastáticos durante o mês de metástase subsequente (média: US\$ 6.244; IC 95%: US\$ 6.140 - US\$ 6.347) (Figura 13) (48). Além disso, os custos para visitas hospitalares / departamento de emergência, bem como visitas para tratamentos domiciliares, instalação de enfermagem qualificada, equipamentos médicos duráveis e serviços médicos, aumentaram substancialmente no momento da progressão metastática, permanecendo altos em comparação com os pacientes não-metastáticos. Incluindo os dados da análise de sensibilidade, os custos totais ajustados para os pacientes que progrediram para doença metastática permaneceram mais altos do que os custos para pacientes controle não-metastáticos até dois anos após o diagnóstico de metástases (ou tempo equivalente no grupo controle) (48).

Figura 13. Custos totais para pacientes com câncer de próstata não metastático 12 meses antes e após a progressão para doença metastática versus grupo controle sem progressão metastática (USD 2012)



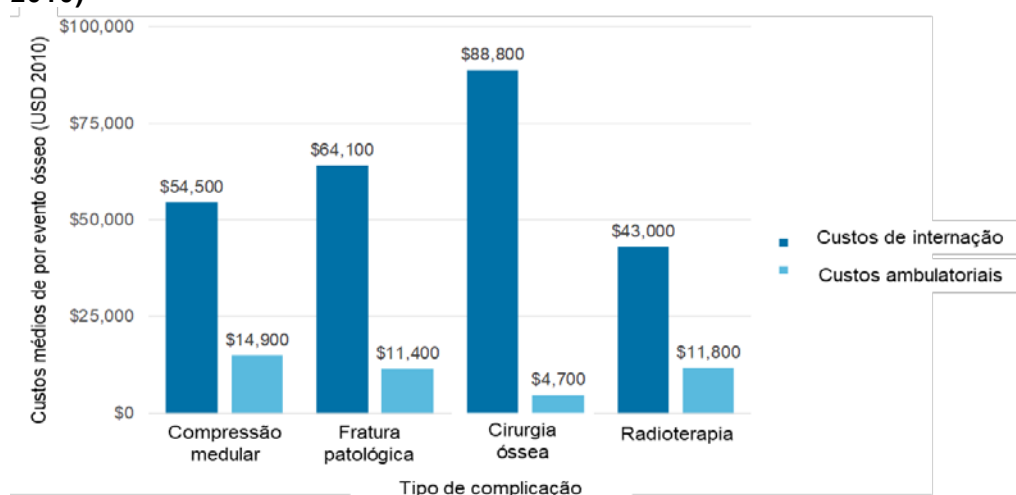
Fonte: Li et al., 2017 (48)

As complicações associadas às metástases ósseas são um fator-chave determinante para o uso de recursos de saúde e custos em pacientes com mCPRC (49). Um estudo de coorte de pacientes americanos, com CPRC e metástase óssea tratados em um centro terciário entre dezembro de 1996 e julho de 2015, avaliou o impacto das complicações ósseas na utilização de recursos de saúde (N = 832) (49). No geral, 207 pacientes apresentaram pelo menos uma complicação óssea durante uma média de seguimento de 2,1 anos. Pacientes com complicações ósseas tiveram taxas

significativamente maiores de atendimentos de emergência (taxa de densidade da incidência [TDI] 1,48; $p = 0,006$), consultas ambulatoriais (TDI 1,17; $p = 0,005$) e visitas hospitalares (TDI 1,74; $p < 0,001$) em comparação com pacientes sem complicações ósseas (49).

Em um estudo observacional retrospectivo que investigou os custos diretos associados a complicações ósseas em pacientes com câncer de próstata metastático ($N = 3.919$; US\$ 2010), o custo médio por evento ósseo foi de US\$ 54.751 (erro padrão [EP]: US\$ 3.526) para episódios de internação e US\$ 11.768 (EP US\$ 481) para episódios ambulatoriais (Figura 14) (51). Os episódios de internação que exigem cirurgia óssea foram os mais custosos, totalizando uma média de US\$ 88.838 (EP US\$ 11.830) por episódio (51).

Figura 14. Custos médios ambulatoriais e hospitalares por evento ósseo (USD 2010)



Fonte: adaptado de Hagiwara et al. 2013 (51).

Esses resultados estão consistentes com os encontrados por Asano e cols. (2018) em um estudo de uma coorte brasileira de pacientes com câncer de próstata e metástase óssea (50). O estudo buscou avaliar o impacto do custo total do tratamento da doença na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro. O custo global relacionado aos atendimentos foi de mais de R\$ 21 milhões, com um custo médio de mais de R\$ 118 mil por paciente. Os recursos relacionados a procedimentos hospitalares foram mais custosos comparados aos ambulatoriais (R\$ 11.452.496,78 vs. R\$ 9.938.537,52 por paciente) (50). Os autores comentam as diferenças de custos encontradas nesse coorte de pacientes com os resultados de outro estudo (52) de custos realizado em pacientes brasileiros com câncer de próstata em estágios iniciais atendidos na saúde suplementar: R\$ 432 para tratamento expectante, R\$ 4.641 para pacientes em terapia localizada, R\$ 5.850 para aqueles em terapia hormonal e R\$ 33.773 para quimioterapia. Essa divergência ressalta a diferença entre os custos impostos pela doença em estágios iniciais comparados aos custos bem mais elevados de quando a doença já avançou para metástase óssea (50).

2. PADRÕES DE TRATAMENTO DA DOENÇA

O planejamento do tratamento do paciente com câncer de próstata dependerá do nível de agressividade do tumor (9). Como mencionado anteriormente, as opções para pacientes em estágios iniciais incluem terapias curativas como radioterapia e cirurgia, seguida de monitoramento em relação à recidiva bioquímica (14). Conforme ocorre o desenvolvimento da doença após terapia local curativa, a terapia com ADT tem sido estabelecida há muito tempo como o padrão de terapia sistêmica (53).

No tratamento do paciente com nmCPRC, a ADT tem como objetivo suprimir a testosterona circulante a um nível compatível com castração, levando a uma redução na proliferação de células cancerígenas e / ou morte celular (53). As abordagens padrão para ADT podem ser divididas em cirúrgica - orquidectomia bilateral - e farmacológica, usando um análogo ou antagonista de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH do inglês *Gonadotropin-Releasing Hormone*) em monoterapia ou em combinação com um antagonista de receptor de andrógeno (RA) para atingir o bloqueio de androgênio “máximo” ou combinado (54).

Os agonistas de GnRH são atualmente as principais opções de ADT. Deste grupo terapêutico fazem parte a goserrelina, leuprorrelina e triptorrelina. Dentre as opções disponíveis também estão antagonistas do GnRH, como o cetorelix, ganirelix, degarelix e abarelix. A ADT possui efeitos secundários como perda da libido, sensação súbita de calor intenso, anemia, ginecomastia, instabilidade emocional e fadiga. Paralelamente é associada com o incremento de massa gorda, diabetes, incremento dos triglicerídeos, risco cardiovascular aumentado, além de fraqueza muscular e perda da densidade mineral do osso, incrementando o risco de fratura óssea como de quadril e vértebras (54).

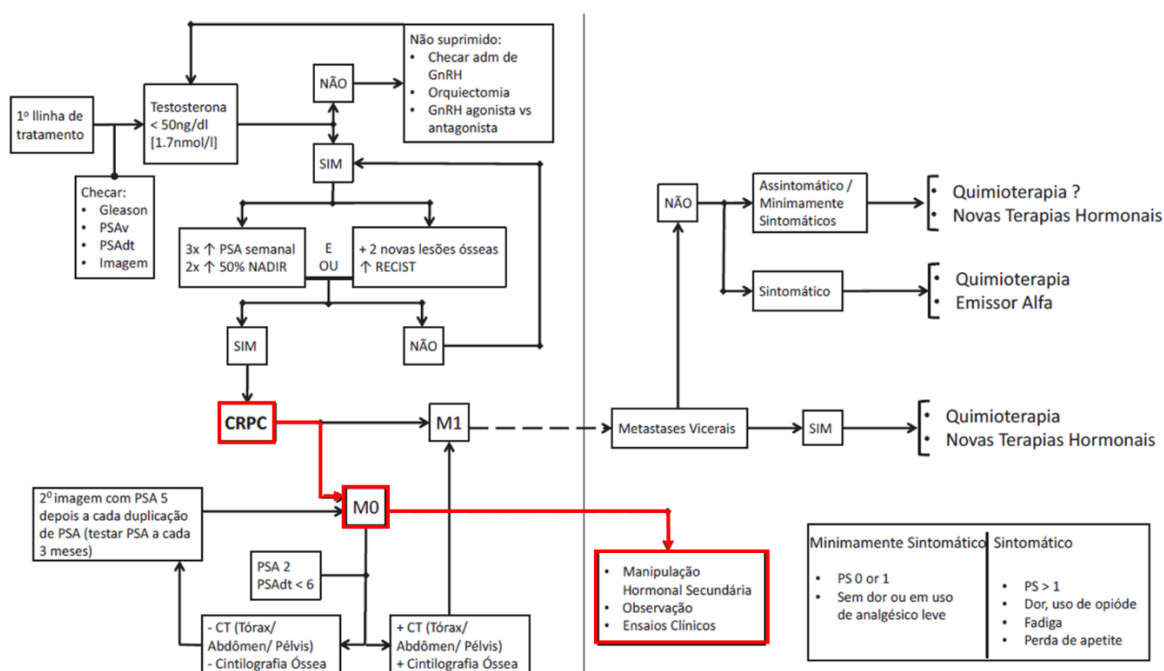
Os antagonistas de GnRH podem ser associados ou não ao bloqueio periférico com anti-androgênicos (bloqueio androgênico completo). Os medicamentos anti-androgênicos de primeira geração (isto é, bicalutamida, nilutamida e flutamida) bloqueiam a ligação do ligante ao AR e foram inicialmente aprovados para bloquear a exacerbação da doença que pode ocorrer com a elevação dos níveis séricos de testosterona em decorrência do tratamento com agonista de GnRH. Quando os antiandrogênicos são administrados isoladamente, os níveis de testosterona em geral aumentam acima dos valores basais. Em comparação com os tratamentos que reduzem a testosterona, esses medicamentos causam menos rubor, menor efeito sobre a libido, menos alteração da personalidade e menos perda óssea. Todavia, a ginecomastia continua sendo um problema significativo (55).

Como mencionado nas seções anteriores, a ADT não é curativa. Este tratamento geralmente resulta em uma diminuição inicial de PSA, seguida por um período de

estabilidade e, finalmente, o desenvolvimento de câncer de próstata resistente à castração (54).

Como observado na Figura 15, antes da publicação dos dados dos estudos PROSPER e SPARTAN, as recomendações para pacientes com nmCPRC (rota destacada em vermelho) eram de utilização de terapia hormonal de segunda linha, isto é, modificação do antiandrogênico (através de remoção de um agente, adição, ou substituição de dose), substituição do agonista de GnRH ou utilização de inibidores da síntese de androgênios pela adrenal (como o cetoconazol com ou sem prednisona, corticosteroides, dietilestilbestrol [DES] ou outros estrógenos). Porém, essas estratégias não demonstraram ganho de sobrevida em estudos clínicos randomizados (56–58). Ainda assim, esse tipo de terapia era recomendada já que embora algumas células cancerígenas não respondam mais à retirada da testosterona, interromper completamente a terapia hormonal aumentaria os níveis de testosterona e reduziria o tempo provável para a doença metastática (58).

Figura 15. Fluxograma de avaliação e decisão terapêutica em pacientes com câncer de próstata resistente à castração



Fonte: adaptado de Nogueira, et al., 2016 (58)

Atualmente as diretrizes da *American Urological Association* (AUA) (59), NCCN (16) e EAU (20) recomendam apalutamida ou enzalutamida no tratamento de nmCPRC. A AUA estabelece como tratamento padrão a utilização de apalutamida ou enzalutamida associado ao ADT para pacientes com alto risco de desenvolvimento de metástase (59). A NCCN recomenda a apalutamida ou enzalutamida associado ao ADT como categoria 1 de tratamento especialmente para pacientes com PSADT ≤ 10 meses (16). A EAU também recomenda apalutamida ou enzalutamida para pacientes nmCPRC de alto

risco, com forte nível de evidência (Tabela 4). As recomendações da ASCO e ESMO ainda não foram atualizadas, sendo anteriores às publicações dos estudos SPARTAN e PROSPER.

Tabela 4. Diretrizes de o tratamento para nmCPRC

NCCN 2018 (16)	<p>Manter níveis séricos de testosterona típicos de castração (<50ng/dL) com ADT e uma das seguintes opções:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Observação especialmente se PSADT > 10 meses ▪ Apalutamida especialmente se PSADT ≤ 10 meses ▪ Enzalutamida especialmente se PSADT ≤ 10 meses ▪ Outros tratamentos hormonais especialmente se PSADT ≤ 10 meses
AUA 2018 (59)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Padrão de tratamento:</u> evidência grau A- Apalutamida ou Enzalutamida + ADT em pacientes com nmCPRC de alto risco ▪ <u>Recomendação:</u> evidência grau C - Observação com manutenção do ADT em pacientes com nmCPRC de alto risco que não querem ou não podem receber o tratamento padrão ▪ <u>Opção:</u> evidência grau C - Inibidor de síntese de andrógeno de 2a geração (abiraterona + prednisona) em pacientes selecionados que não podem receber o tratamento padrão e não querem observação ▪ <u>Recomendação:</u> evidência grau C - Não se deve realizar quimioterapia ou imunoterapia para pacientes com nmCPRC fora do contexto de um estudo clínico
EAU 2019 (20)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oferecer apalutamida ou enzalutamida a pacientes com nmCPRC e alto risco de desenvolvimento de metástase (PSADT ≤ 10 meses) para prolongar o tempo até metástase
ASCO 2017* (60)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Homens que desenvolvem CPRC a despeito da castração devem ser mantidos castrados (testosterona < 50 ng/dL) ▪ As evidências são insuficientes para indicar o uso de terapia hormonal de segunda linha em pacientes com nmCPRC de baixo risco para o desenvolvimento de metástases (definido como baixos níveis de PSA e tempo para duplicação do PSA longo) ▪ Para pacientes de alto risco (tempo de duplicação do PSA curto e/ou rápida velocidade de elevação do PSA), terapias hormonais de segunda linha podem ser oferecidas
ESMO 2015* (61)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Não há recomendações específicas para o tratamento de nmCPRC

ASCO: American Society of Clinical Oncology; AUA: American Urological Association; CPRC: câncer de próstata resistente à castração; EAU: European Association of Urology; ESMO: European Society for Medical Oncology; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; nmCPRC: câncer de próstata resistente à castração e não metastático;

Como pôde ser observado na Tabela 4, a enzalutamida também é indicada por algumas diretrizes para o tratamento de pacientes nmCPRC de alto risco. Esta recomendação é baseada no estudo PROSPER, um estudo clínico de fase III, duplo-cego, que demonstrou ganho clínico em relação a SLM da enzalutamida (36,6 meses) em comparação ao placebo (14,7 meses) (HR de metástase ou morte 0,29; IC 95% 0,24 – 0,35; p < 0,001). Não foram observadas diferenças significativas em relação à SG na primeira análise interina (62).

A apalutamida, um antiandrógeno de nova geração que será descrita mais detalhadamente na seção 4, e a enzalutamida, antiandrógeno de segunda geração, compreendem as terapias disponíveis tratamento de nmCPRC (16). Entretanto, nenhum dos dois medicamentos está incluído no Rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para esta indicação (63). A enzalutamida consta no rol para pacientes que já metastizaram (63).

3. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS

Atualmente não há opções de tratamento disponíveis para pacientes com nmCPRC atendidos na saúde suplementar. Como descrito na seção 2, a terapia hormonal de segunda linha é muitas vezes utilizada em pacientes com nmCPRC, mas com agentes ineficazes (56–58). Desta forma, há uma necessidade não atendida de uma opção de tratamento eficaz que possa atrasar o início da doença metastática e manter a QVRS do paciente.

Apesar de recomendar imagens programadas regularmente para pacientes com nmCPRC com um PSADT curto, os médicos ainda não acompanham rotineiramente os pacientes de alto risco com nmCPRC, uma vez que o monitoramento e a imagem frequentes de PSA na ausência de uma intervenção aprovada apenas induzem estresse e ansiedade. Os médicos normalmente monitoram o PSA em uma frequência de aproximadamente uma vez a cada 6 a 12 meses. Como resultado, quando é evidenciado que o paciente tem um PSADT ≤ 10 meses, este paciente frequentemente já apresenta evidência de metástase (58).

Este cenário é preocupante tendo em vista as diversas complicações relacionadas ao desenvolvimento da metástase, com agravamento dos sintomas, gerando um impacto físico e emocional para os pacientes, além da diminuição da sobrevida e o maior impacto econômico para o sistema de saúde.

Um estudo realizado por Burbridge e cols. demonstrou que 80% dos pacientes afirmaram que se interessariam por um medicamento com a capacidade de adiar a metástase, mesmo se estivessem assintomáticos (30). Novos tratamentos para nmCPRC tem o potencial de atrasar a progressão sintomática e, portanto, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e adiar a carga de custos associados com metástases ósseas.

4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

4.1 Indicação

Erleada® (apalutamida) é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração (nm-CPRC).

4.2 Características farmacológicas

A apalutamida é um antagonista potente e seletivo do receptor de andrógenos (AR) sem propriedades agonistas significativas. A apalutamida antagoniza a sinalização de AR através da inibição da translocação nuclear do AR e da ligação do DNA aos elementos de resposta aos andrógenos, mecanismo diferente dos anti-andrógenos da primeira geração (por exemplo, bicalutamida). A transcrição genética dos genes que respondem aos andrógenos, o PSA e a serina 2 da protease transmembranar, é inibida pela apalutamida, resultando na redução dependente da concentração destes níveis de proteína *in vitro*. A apalutamida reduz a proliferação de células de câncer de próstata resistentes à castração e aumenta a apoptose e necrose *in vivo*.

4.3 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de Erleada® (apalutamida) é 240 mg (quatro comprimidos revestidos de 60 mg) administrados via oral uma vez ao dia. Os pacientes também devem receber um análogo de GnRH concomitantemente ou devem ter uma orquiectomia bilateral. Para informações detalhadas sobre farmacodinâmica, farmacocinética, eventos adversos e interações medicamentosas, consulte a bula do produto enviada junto a este dossiê.

4.4 Programa clínico de apalutamida para nmCPRC

O programa clínico de apalutamida para nmCPRC está descrito na Tabela 5.

Tabela 5. Programa clínico de apalutamida para nmCPRC

	Fase I	Fase II	Fase III
População	<ul style="list-style-type: none"> nmCPRC de alto risco <ul style="list-style-type: none"> Alto risco definido como valor de PSA ≥ 8 ng/mL obtido em 3 meses anteriores ao recrutamento ou PSADT ≤ 10 meses mCPRC virgens de tratamento mCPRC, virgens de QT, pós abiraterona 	<ul style="list-style-type: none"> nmCPRC de alto risco <ul style="list-style-type: none"> Alto risco definido como valor de PSA ≥ 8 ng/mL obtido em 3 meses anteriores ao recrutamento ou PSADT ≤ 10 meses mCPRC virgens de tratamento mCPRC, virgens de QT, pós abiraterona 	<ul style="list-style-type: none"> nmCPRC de alto risco <ul style="list-style-type: none"> Alto risco definido como PSADT ≤ 10 meses
Terapia	Apalutamida, administrada em uma dose inicial de 30mg/dia, com escalonamento para 60mg, 90mg, 120mg, 180mg, 240mg, 300mg, 390mg e 480mg por dia	Apalutamida 240mg oral, uma vez ao dia	Apalutamida 240mg oral, uma vez ao dia
Desfechos primários	<ul style="list-style-type: none"> Farmacocinética Segurança e tolerabilidade Definir a dose recomendada de apalutamida 	Porcentagem de mudança de PSA pós-tratamento em relação ao baseline em 12 semanas (ou menos para aqueles que descontinuaram a terapia) e mudança máxima em qualquer período do estudo	Sobrevida livre de metástase

	Fase I	Fase II	Fase III
Data de início	Julho de 2010	Novembro de 2011	Setembro de 2013
Data de cutt-off	Maio de 2012	Dezembro de 2017	Maio de 2017
Publicação	Rathkopf et al. 2013 (64)	Smith et al. 2016 (coorte de nmCPRC de alto risco) (65)	Smith et al. 2018 (21)

nmCPRC: câncer de próstata não metastático resistente à castração; PSA: antígeno específico da próstata, do inglês *prostate specific antigen*; PSADT: tempo de duplicação do PSA, do inglês *PSA – doubling timing*

4.5 Desfechos específicos utilizados para avaliação da eficácia de apalutamida em nmCPRC

A SG continua sendo o desfecho padrão-ouro para medir os benefícios clínicos em estudos oncológicos. Entretanto, em alguns casos, a avaliação da SG pode ser problemática devido ao desenho de estudo, múltiplas linhas de tratamento, tempos de sobrevida longos e outros fatores. Nesse contexto, que se aplica ao câncer de próstata, há um crescente interesse em outros desfechos que possam fornecer uma avaliação fidedigna do benefício proporcionado por alguns medicamentos e que possua uma correlação com a SG. Alguns destes, estão apresentados a seguir:

- **Sobrevida Livre de Progressão (SLP)**: a SLP é um desfecho clássico muito utilizado em oncologia. No estudo SPARTAN ela foi definida como definida como tempo a partir da randomização até a primeira detecção de metástase local ou à distância nos exames de imagem, ou morte por qualquer causa, o que ocorresse primeiro (66). A SLP demonstrou ser um desfecho substituto que se correlaciona com a SG em estudos com pacientes com nmCPRC (67–69).
- **Segunda Sobrevida Livre de Progressão (SLP2)**: este desfecho é definido como o tempo entre a randomização e a progressão da doença durante a terapia subsequente, ou morte (66). A *European Medicines Agency* (EMA) recomenda o uso da SLP2 para ajudar a entender a relevância de melhorias significativas na SLP quando a SG não pode ser medida (70).
- **Sobrevida Livre de Metástase (SLM)**: este desfecho é definido como tempo a partir da randomização até a primeira detecção de metástase à distância nos exames de imagem ou morte por qualquer causa, o que ocorresse primeiro (66). Como pode ser observado, as definições de SLP e SLM no estudo SPARTAN foram bastante semelhantes e como será demonstrado a seguir, houve uma forte correlação entre eles. Desta forma é justificável que a SLM também seja considerada como um forte desfecho substituto para SG. A partir desse racional, Smith e cols. (2018) realizaram uma análise utilizando dados do estudo SPARTAN, à fim de avaliar a correlação de SLM com SG, e encontraram que existe uma associação significativa entre esses dois desfechos (coeficiente de correlação 0,69; erro padrão [EP] 0,02; IC 95% 0,69-0,70) (71). O uso da SLM

no estudo SPARTAN foi apoiado pela *Food and Drug Administration* (FDA) e EMA (72).

5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

5.1 Revisão Sistemática da Literatura

5.1.1 Objetivo

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança de Erleada® (apalutamida) em comparação com ADT no tratamento de pacientes com nmCPRC com alto risco de desenvolvimento de metástase.

5.1.2 Metodologia

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 6).

Tabela 6. Questão de pesquisa estruturada no formato PICO.

P – População	Pacientes com nmCPRC com alto risco de desenvolvimento de metástase
I – Intervenção	Erleada® (apalutamida)
C – Comparação	ADT
O – Desfechos	Eficácia, segurança e qualidade de vida
Desenho de Estudo	ECR de fase III e/ou revisões sistemáticas com metanálise

ADT: terapia de privação de andrógeno, do inglês *androgen deprivation therapy*; ECR: ensaios clínicos randomizados; nmCPRC: pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração.

5.1.2.1 Questão de pesquisa

O tratamento com Erleada® (apalutamida) em combinação com ADT é eficaz e seguro em comparação com ADT em monoterapia em pacientes com nmCPRC com alto risco de desenvolvimento de metástase?

5.1.2.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos que atenderam às seguintes características:

- Ensaios Clínico Randomizado (ECR) de fase III;
- Revisões sistemáticas com metanálise;
- Envolvendo pacientes com nmCPRC com alto risco de desenvolvimento de metástase tratados com Erleada® (apalutamida);
- Estabelecendo comparação com ADT;

- Avaliando pelo menos um dos seguintes desfechos: eficácia, segurança e qualidade de vida.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão:

- Artigos de revisão;
- ECR de fase II;
- Pôster de congresso;
- Estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos;
- Estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

5.1.2.3 Estratégia de busca

5.1.2.3.1 Bases de dados

As buscas eletrônicas foram realizadas até o final de janeiro de 2019 nas bases de dados: MEDLINE via PubMed, The Cochrane Library, LILACS e EMBASE via OVID (Tabela 7).

Tabela 7. Bases de dados para a busca de evidências científicas.

Bases de Dados	Endereço	Acesso
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
Cochrane Library	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
LILACS	http://lilacs.bvsalud.org	LIVRE
EMBASE via OVID	-	RESTRITO

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Adicionalmente, foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde, instituições correlatas e suas bases de dados. As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas.

5.1.2.3.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, foram utilizados descritores, palavras-chave e termos MeSH para cada base de dados especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8. Estratégia de busca para a metodologia descrita na revisão sistemática

PUBMED	
(("Prostatic Neoplasms"[Mesh] OR "Prostate Neoplasms" OR "Neoplasms, Prostate" OR "Neoplasm, Prostate" OR "Prostate Neoplasm" OR "Neoplasms, Prostatic" OR "Neoplasm, Prostatic" OR "Prostatic Neoplasm" OR "Prostate Cancer" OR	

<p>"Cancer, Prostate" OR "Cancers, Prostate" OR "Prostate Cancers" OR "Cancer of the Prostate" OR "Prostatic Cancer" OR "Cancer, Prostatic" OR "Cancers, Prostatic" OR "Prostatic Cancers" OR "Cancer of Prostate")) AND ("apalutamide"[Supplementary Concept] OR "apalutamide"[All Fields] OR "arn 509"[All Fields] OR "erleada"[All Fields])</p> <p>Resultados: 80 títulos</p>	
<p>COCHRANE</p> <p>("Prostatic Neoplasms" OR "Prostate Neoplasms" OR "Prostate Cancer") AND ("apalutamide" OR "arn 509" OR "erleada")</p> <p>Revisões: 0</p>	
<p>LILACS</p> <p>("Prostatic Neoplasms" OR "Neoplasias de la Próstata" OR "Neoplasias da Próstata") AND ("apalutamide" OR "apalutamida" OR "arn 509" OR "erleada")</p> <p>Resultados: 0 títulos</p>	
<p>EMBASE via OVID</p> <p>1 apalutamide.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (220)</p> <p>2 erleada.mp. (5)</p> <p>3 1 or 2 (221)</p> <p>4 exp prostate cancer/ (179900)</p> <p>5 prostate cancer.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (193909)</p> <p>6 4 or 5 (204519)</p> <p>7 3 and 6 (213)</p> <p>Resultados: 213 títulos</p>	

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

5.1.3 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão, independentemente. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse

consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

5.1.4 Avaliação crítica

Conforme recomendado nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (73), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo.

5.1.5 Qualidade da evidência

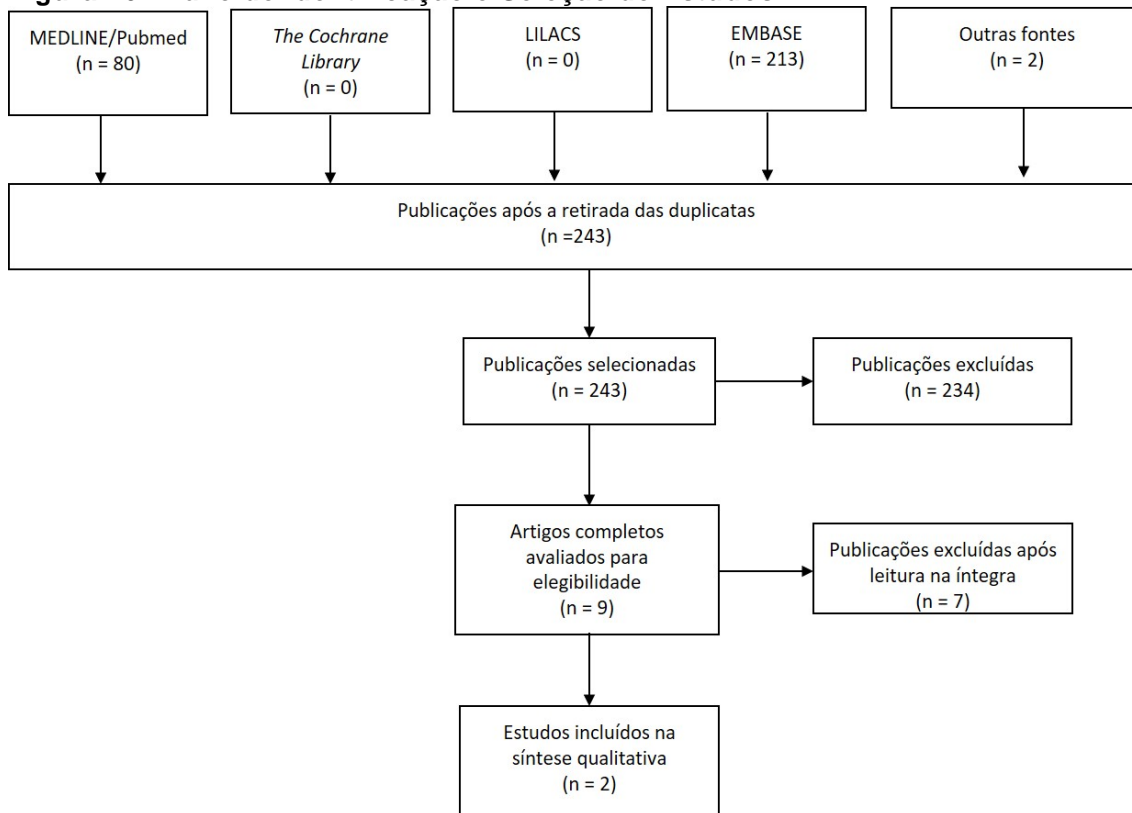
As Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (73) sugerem a ponderação da qualidade da evidência para cada desfecho priorizado na análise. O processo de graduação da qualidade da evidência foi realizado por meio da ferramenta GRADE (74).

5.1.4 Resultados

Após a realização da busca nas bases de dados, 295 títulos foram localizados. Com a remoção de duplicatas, foram obtidos 243 títulos. Aplicados os critérios de elegibilidade, nove foram selecionados para leitura na íntegra, dentre os quais um ensaio clínico com duas publicações foi incluído nesta revisão (Figura 16). Os estudos excluídos após leitura na íntegra são apresentados na Tabela 55 - ANEXO 1.

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto e os principais resultados dos estudos incluídos estão resumidos na Tabela 9.

Figura 16. Fluxo de Identificação e Seleção de Estudos.



5.1.4.1 Caracterização dos estudos selecionados

Tabela 9. Estudos selecionados para análise qualitativa.

ID do estudo	Delineamento	População	Comparação	Resultados
				Somente resultados significativos
Smith 2018 – Estudo SPARTAN (66)	ECR de fase III, duplo-cego, controlado com placebo e internacional	Pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração com alto risco de desenvolvimento de metástase	APA + ADT vs. PBO +ADT	<p>SLM mediana: APA: 40,5 meses PBO: 16,2 meses HR 0,28; IC 95% 0,23-0,35; p <0,001</p> <p>Tempo até a metástase: APA: 40,5 meses PBO: 16,6 meses HR: 0,27; IC 95% 0,22–0,34; p <0,001</p> <p>SLP: APA: 40,5 meses PBO: 14,7 meses HR 0,29; IC 95% 0,24–0,36; p <0,001</p> <p>Tempo até a progressão sintomática APA: NA PBO: NA HR 0,45; IC 95% 0,32–0,63; p <0,001</p> <p>SG: APA: NA</p>

				<p>PBO: 39,0 HR 0,70; IC 95% 0,47–1,04; p=0,07</p> <p>Tempo até o início de uma quimioterapia citotóxica: APA: NA PBO: NA HR 0,44; IC 95% 0,29–0,66</p> <p>Segurança: Qualquer EA (qualquer grau): APA: 96,5 PBO: 93,2</p> <p>EAG (qualquer grau): APA: 24,8 PBO: 23,1</p>
Saad 2018 (75)	Análise exploratória do estudo SPARTAN (66)	Idem Estudo SPARTAN (66)	Idem Estudo SPARTAN (66)	<p>QVRS: Os escores totais e de subescalas do FACT-P foram mantidos com apalutamida a partir do <i>baseline</i> até o ciclo 29 de tratamento. Dados similares mostraram a manutenção da QVRS a partir do EQ-5D-3L no <i>baseline</i>. A manutenção da QVRS também foi observada com placebo.</p>

APA: apalutamida; ADT: terapia de privação de andrógeno, do inglês *androgen deprivation therapy*; EA: evento adverso; EAG: evento adverso grave; ECR: ensaio clínico randomizado; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate*; EQ VAS: *European Quality of Life Visual-Analogue Scale*; HR: *hazard ratio*; NA: não alcançado; PBO: placebo; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; SLM: sobrevida livre de metástase; QLVRs: qualidade de vida relacionada à saúde.

5.1.4.2 Descrição dos estudos selecionados

Smith et al. (2018) – Estudo SPARTAN (66)

Foi realizado um ECR de fase III, duplo-cego, controlado com placebo e internacional como objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de apalutamida no tratamento de pacientes com nmCPRC com alto risco de desenvolvimento de metástase. Os critérios de inclusão e exclusão são apresentados na Tabela 10. A ADT foi continuada durante todo o estudo.

Tabela 10. Critérios de inclusão e exclusão do estudo SPARTAN.

Critérios de inclusão
Homens com idade ≥ 18 anos;
Com adenocarcinoma de próstata resistente à castração confirmado por histologia ou citologia;
Em alto risco para o desenvolvimento de metástase, definido como PSADT ≤ 10 meses durante ADT (orquiectomia bilateral ou tratamento com os análogos agonistas ou antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina);
Pacientes que apresentassem estadiamento N0 (sem comprometimento regional ou local dos linfonodos) ou N1 (linfonodos pélvicos com malignidade com menos de 2 cm no eixo menor localizados abaixo da bifurcação aórtica).
Critérios de exclusão
Pacientes nos quais foram detectadas metástases distantes, seja por estudos de imagem ou outras fontes de informação.

ADT: terapia de privação de andrógeno, do inglês *androgen deprivation therapy*.

Fonte: Smith, 2018 (66).

Os pacientes foram estratificados conforme o PSA *doubling time* (> 6 meses vs. ≤ 6 meses), uso de agentes poupadores ósseos (sim vs. não), e classificação da doença nodal local ou regional (N0 vs. N1) no *baseline*. A randomização foi realizada em uma proporção de 2:1 para o tratamento com apalutamida (240 mg por dia) ou placebo, administrados por via oral em um regime contínuo de dose diária até a progressão definida pelo protocolo, eventos adversos (EAs) ou retirada de consentimento. Após a primeira detecção de metástase à distância, os pacientes foram elegíveis para receber tratamento com acetato de abiraterona + prednisona. Após a descontinuação do regime de tratamento, a administração de acetato de abiraterona + prednisona ou qualquer tratamento para mCPRC ficou a critério do médico.

O desfecho primário consistiu na SLM (definida como tempo à partir da randomização até a primeira detecção de metástase à distância nos exames de imagem² ou morte por qualquer causa, o que ocorresse primeiro). Os desfechos secundários compreenderam tempo até a metástase (definido como tempo a partir da randomização até a primeira detecção de metástase à distância envolvendo os ossos

² Avaliado por uma Revisão Central Independente com Cegamento.

ou tecidos moles nos exames de imagem²), sobrevida livre de progressão (SLP) (definida como tempo a partir da randomização até a primeira detecção de metástase local ou à distância nos exames de imagem², ou morte por qualquer causa, o que ocorresse primeiro), tempo até a progressão sintomática (definido como tempo à partir da randomização até um evento de complicação óssea, progressão da dor ou piora dos sintomas relacionados à doença levando ao início de uma nova terapia sistêmica, ou o tempo até o desenvolvimento de sintomas clinicamente significativos devido à progressão tumoral local ou regional levando à cirurgia ou radioterapia), sobrevida global (SG), e tempo até o início de uma quimioterapia citotóxica. Desfechos exploratórios incluíram tempo até a progressão do PSA³, taxa de resposta do PSA⁴, desfechos reportados pelos pacientes (PRO, do inglês *patient related outcomes*)⁵ e segunda SLP.

No total, 1.207 pacientes foram randomizados, entre os quais 806 foram designados para o grupo apalutamida e 401 para o grupo placebo. Seis pacientes (três por grupo) foram submetidos à randomização, mas não receberam apalutamida ou placebo. No *cutoff* dos dados, realizado em maio de 2017 para a análise primária, a mediana de acompanhamento foi de 20,3 meses. A mediana do tempo do PSADT no *baseline* foi menor que cinco meses em cada grupo. As características dos pacientes são apresentadas na Tabela 11.

Tabela 11. Características dos pacientes no *baseline**

Características	Apa (n=806)	Pbo (n=401)
Idade (anos)		
Mediana	74	74
Variação	48–94	52–97
Mediana de tempo desde o diagnóstico até a randomização (anos)	7,95	7,85
PSA doubling time		
Mediana (meses)	4,40	4,50
≤ 6 meses - n (%)	576 (71,5)	284 (70,8)
> 6 meses - n (%)	230 (28,5)	117 (29,2)
Uso de medicamentos poupadores ósseos – n (%)		
Sim	82 (10,2)	39 (9,7)
Não	724 (89,8)	362 (90,3)
Classificação da doença – n (%)		
N0	673 (83,5)	336 (83,8)
N1	133 (16,5)	65 (16,2)
Tratamento prévio do câncer de próstata – n (%)		
Prostatectomia ou radioterapia	617 (76,6)	307 (76,6)
Análogos agonistas ou antagonistas do GnRH	780 (96,8)	387 (96,5)
Antiandrogênicos de primeira geração †	592 (73,4)	290 (72,3)

Apa: apalutamida; Pbo: placebo; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina, do inglês *Gonadotropin-Releasing Hormone*; PSA: *Prostate-specific antigen*.

³ O tempo até a progressão do PSA foi definido como o tempo desde a randomização até a progressão do PSA.

⁴ A taxa de resposta do PSA foi definida como a porcentagem de pacientes que apresentaram redução de pelo menos 50% no nível de PSA no *baseline*, de acordo com o critério *Prostate Cancer Working Group 2* (PCWG2).

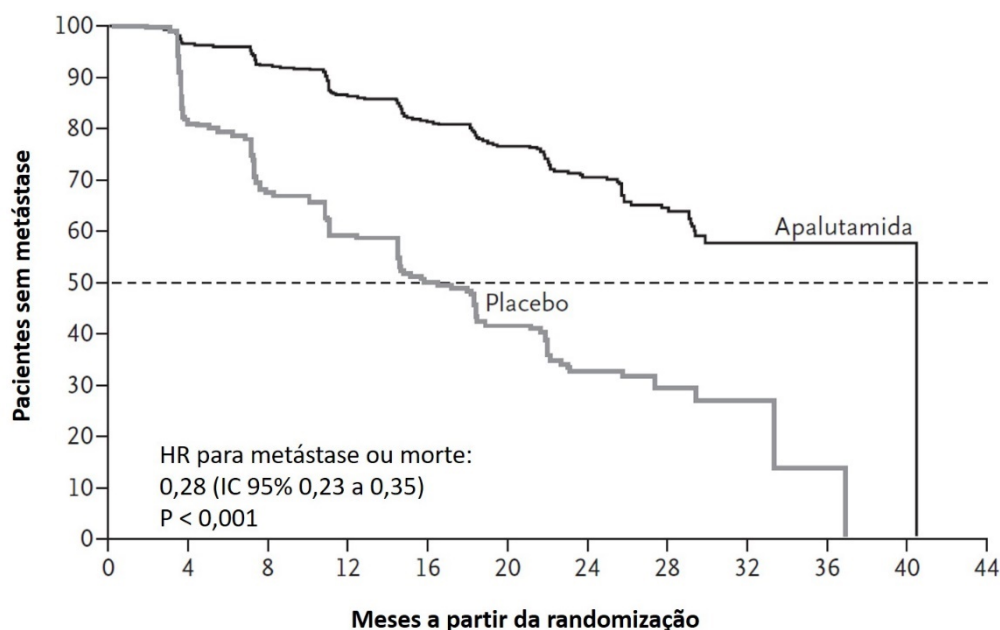
⁵ Avaliado com o questionário FACT-P e EQ-5D-3L

Nota: * Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no *baseline*. † São eles: flutamida, a bicalutamida e a nilutamida.

Fonte: Smith, 2018 (66).

A análise final da SLM foi realizada após a ocorrência de metástases à distância ou morte de 378 pacientes: 184 (22,8%) no grupo apalutamida e 194 (48,4%) no grupo placebo. A mediana de SLM foi de 40,5 meses no grupo apalutamida, em comparação com 16,2 meses no grupo placebo (HR para metástase ou morte 0,28; IC 95% 0,23 a 0,35; $p < 0,001$) (Figura 17).

Figura 17. Estimativas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de metástases.



Nº em risco:

Apalutamida	806	713	652	514	398	282	180	96	36	16	3	0
Placebo	401	291	220	153	91	58	34	13	5	1	0	0

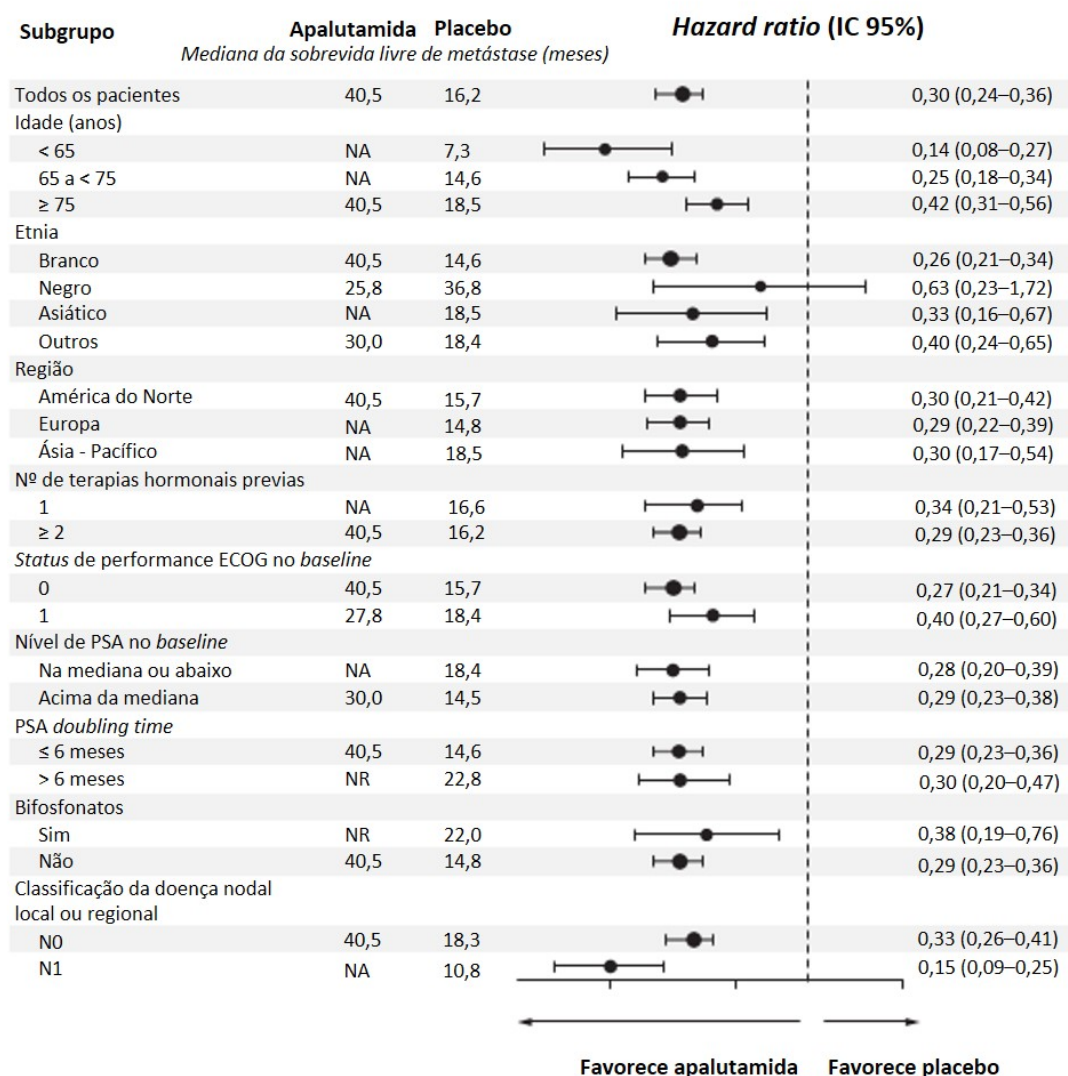
HR: *Hazard Ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Nota: A linha tracejada indica a mediana. A análise foi realizada por meio do teste de log-rank com estratificação de acordo com o antígeno específico da próstata (PSA) *doubling time* (> 6 meses vs. ≤ 6 meses), uso de agentes poupadores ósseos (sim vs. não) e classificação de doença nodal local ou regional (N0 vs. N1) no *baseline*.

Fonte: Smith, 2018 (66).

Entre os pacientes que apresentaram metástases, 60,5% no grupo apalutamida e 54,5% no grupo placebo tiveram metástases ósseas. O efeito do tratamento de apalutamida foi consistentemente favorável entre os subgrupos pré-especificados (Figura 18).

Figura 18. Análises de subgrupo da sobrevida livre de metástases.



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; PSA: antígeno específico da próstata; NA: não alcançado.

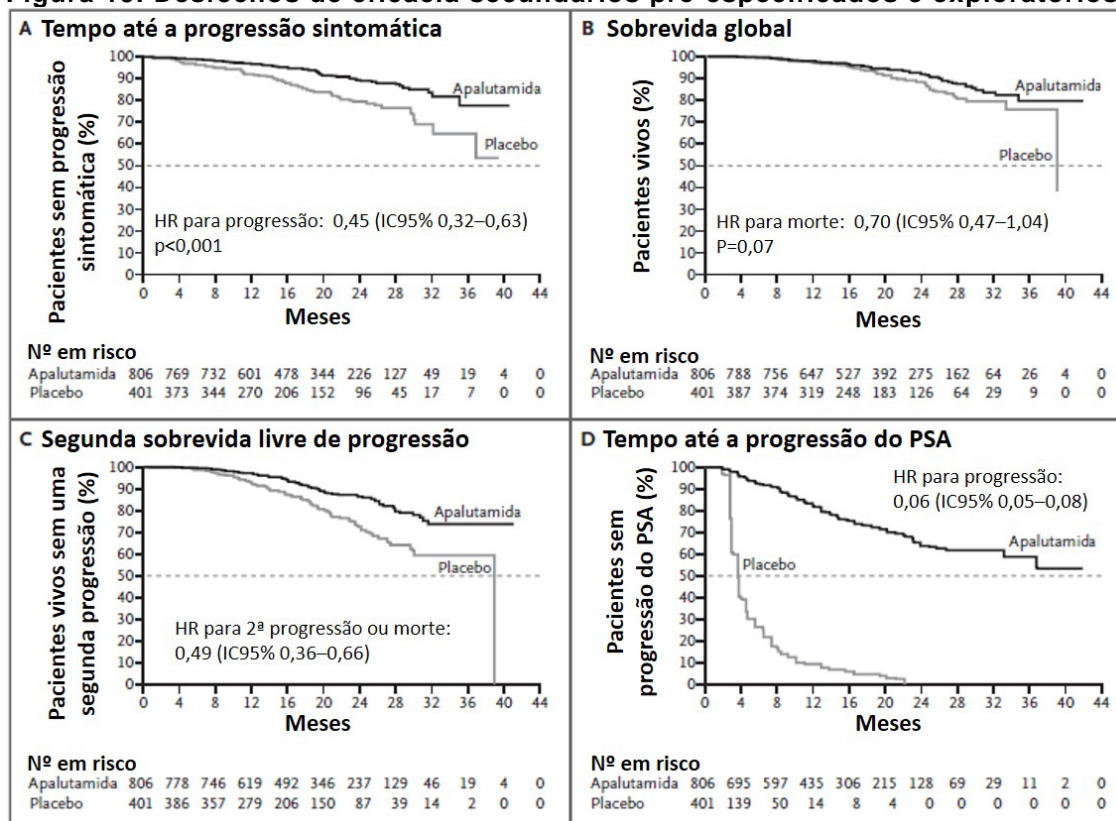
Nota: No *forest plot*, o tamanho do círculo reflete o número de pacientes afetados. A análise de todos os pacientes e as análises de todos os subgrupos não foram estratificadas. Um escore de *status* de performance ECOG = 0 indica assintomático, ECOG = 1 indica restrito em atividade extenuante, mas ambulatorial. A etnia foi reportada pelo paciente. Fonte: Smith, 2018 (66).

Em relação a todos os desfechos secundários, apalutamida foi associada com resultados superiores em comparação com placebo (Figura 19 e Tabela 12). O tempo até a metástase, SLP e tempo para progressão sintomática foram significativamente maiores com apalutamida do que com placebo ($p < 0,001$ para todas as comparações).

A mediana do tempo até a progressão do PSA não foi alcançada no grupo apalutamida, em comparação com 3,7 meses no grupo placebo (HR 0,06; IC 95% 0,05 a 0,08) (Figura 19). Em 12 semanas após a randomização, o nível mediano de PSA foi reduzido em 89,7% no grupo apalutamida e aumentou em 40,2% no grupo placebo. Os

desfechos reportados pelos pacientes (resultados do FACT-P e EQ-5D-3L) indicaram que os pacientes que receberam apalutamida em adição à ADT mantiveram uma QVRS geral estável ao longo do tempo, assim como os pacientes no grupo placebo (Tabela 12). A segunda SLP foi significativamente maior no grupo apalutamida do que no grupo placebo (HR para progressão ou morte: 0,49; IC 95%: 0,36 a 0,66) (Figura 19).

Figura 19. Desfechos de eficácia secundários pré-especificados e exploratórios.



HR: Hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; PSA: antígeno específico da próstata.

Nota: Estimativas de Kaplan-Meier do tempo até a progressão sintomática (quadro A), sobrevida global (quadro B), segunda sobrevida livre de progressão (quadro C) e tempo até a progressão do PSA (quadro D) no grupo apalutamida e grupo placebo. As linhas tracejadas indicam as medianas. A análise foi realizada por meio do teste de log-rank com estratificação de acordo com o antígeno específico da próstata (PSA) *doubling time* (> 6 meses vs. ≤ 6 meses), uso de agentes poupadores ósseos (sim vs. não) e classificação de doença nodal local ou regional (N0 vs. N1) no *baseline*. A análise da segunda sobrevida livre de progressão incluiu pacientes que receberam qualquer terapia subsequente (aprovada ou não aprovada).

Fonte: Smith, 2018 (66).

Tabela 12. Desfechos secundários pré-especificados e exploratórios *.

Desfecho	Apa (n=806)	Pbo (n=401)	HR (IC 95%)	Valor p
Desfechos secundários (meses) †				
Mediana de tempo até a metástase	40,5	16,6	0,27 (0,22–0,34)	<0,001
SLP mediana	40,5	14,7	0,29 (0,24–0,36)	<0,001
Mediana do tempo até a progressão sintomática	NA	NA	0,45 (0,32–0,63)	<0,001
Sobrevida global mediana	NA	39,0	0,70 (0,47–1,04)	0,07

Desfecho	Apa (n=806)	Pbo (n=401)	HR (IC 95%)	Valor p
Mediana do tempo até o início de uma quimioterapia citotóxica	NA	NA	0,44 (0,29–0,66)	-
Desfechos exploratórios				
Mediana da segunda SLP	NA	39,0	0,49 (0,36–0,66)	
Mediana de tempo até a progressão do PSA	NA	3,7	0,06 (0,05–0,08)	
Pacientes com resposta PSA (%)	89,7	2,2	40 (21–77)‡	
Desfechos reportados pelos pacientes §				
Variação no escore FACT-P total a partir do <i>baseline</i> até 29 meses¶	-0,99 ± 0,98	-3,29 ± 1,97	-	
Variação no escore EQ VAS total a partir do <i>baseline</i> até 29 meses 	1,44 ± 0,87	0,26 ± 1,75	-	

Apa: apalutamida; Pbo: placebo; HR: *hazard ratio*; NA: não alcançado; SLP: sobrevida livre de progressão; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate*; EQ VAS: *European Quality of Life Visual-Analogue Scale*.

Nota: * Valores mais-menos são médias ± desvio padrão., e antígeno específico da próstata PSA.

† O valor de p para o tempo até a progressão sintomática cruzou o limite de eficácia de O'Brien-Fleming de 0,00008, e o valor de p para a sobrevida global não. O valor de p para o tempo até o início da quimioterapia citotóxica não foi calculado porque o valor de p para a sobrevida global não cruzou o limite de eficácia de O'Brien-Fleming.

‡ A comparação para este desfecho exploratório foi calculada como um risco relativo em vez de *hazard ratio*.

§ Os desfechos reportados pelos pacientes foram calculados com o uso de modelos mistos para medidas repetidas.

¶ O questionário FACT-P varia de 0 a 156, com maiores escores indicando uma qualidade de vida relacionada a saúde mais favorável.

|| O EQ VAS varia de 0 a 100, com o 0 indicando a pior condição de saúde imaginável e 100 a melhor.

Fonte: Smith, 2018 (66).

Ocorreram descontinuações no tratamento devido à progressão da doença em 155 (19,3%) e 210 (52,8%) pacientes nos grupos apalutamida e placebo, respectivamente. No total, 85 pacientes (10,6%) no grupo apalutamida e 28 (7,0%) no grupo placebo apresentaram EAs que levaram à descontinuação do tratamento (Tabela 13). Foram observados EAs de grau 3 ou 4 em 45,1% e 34,2% dos pacientes nos grupos apalutamida e placebo, respectivamente. A taxa de eventos adversos graves (EAG) foi semelhante entre os grupos apalutamida e placebo (24,8% e 23,1%, respectivamente). Um total de 7,0% e 10,6% dos pacientes nos grupos apalutamida e placebo retiraram o consentimento do estudo.

Tabela 13. Eventos adversos*.

EA	Apalutamida (n=803)		Placebo (n=398)	
	Qualquer grau	Grau 3 ou 4	Qualquer grau	Grau 3 ou 4
	nº de pacientes (%)			
Qualquer EA	775 (96,5)	362 (45,1)	371 (93,2)	136 (34,2)
EAG	199 (24,8)	-	92 (23,1)	-
EAs que levaram à descontinuação do tratamento	85 (10,6)	-	28 (7,0)	-
EAs associados com morte	10 (1,2)	-	1 (0,3)	-
EAs que ocorreram em ≥ 15% dos pacientes em qualquer grupo †				
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

EA	Apalutamida (n=803)		Placebo (n=398)	
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 EA 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
Transtorno mental §	41 (5,1)	0	12 (3,0)	0
Apreensão ‡	2 (0,2)	0	0	0

EA: evento adverso; EAG: evento adverso grave.

* As incidências dos seguintes eventos adversos no grupo apalutamida em comparação com o grupo placebo foram ajustadas para exposição (eventos por 100 pacientes-anos): fadiga (incidência 32,3 vs. 27,2), hipertensão (36,3 vs. 38,7), *rash* (29,6 vs 8,3), diarreia (21,6 vs. 22,6), náusea (15,8 vs. 20,4), perda de peso (18,3 vs. 10,5), artralgia (14,7 vs. 8,0), quedas (13,6 vs. 10,0), fratura (10,5 vs. 7,8), tontura (7,7 vs. 6,6), hipotireoidismo (7,6 vs. 2,2), transtorno de deficiência mental (3,9 vs. 3,4) e convulsão (0,2 vs. 0).

‡ Esta categoria inclui eventos adversos que ocorreram até 28 dias após a última dose do regime em estudo ter sido administrada. ‡ Estes eventos adversos foram considerados pelo investigador como relacionados ao regime em estudo.

§ Os transtornos mentais incluíram os seguintes eventos adversos: distúrbios da atenção, comprometimento da memória, distúrbios cognitivos e amnésia.

Fonte: Smith, 2018 (66).

Os autores concluíram que entre os pacientes com nmCPRC com alto risco de desenvolvimento de metástase, apalutamida proporcionou uma SLM significativamente maior em comparação com placebo.

Saad et al. (2018) (75)

Foi realizada uma análise exploratória pré-especificada do estudo SPARTAN (66), com o objetivo de investigar os efeitos de apalutamida + ADT em comparação com placebo + ADT na QVRS de pacientes com nmCPRC com alto risco de desenvolvimento de metástase.

A QVRS foi avaliada por meio dos questionários FACT-P e EQ-5D-3L, os quais foram coletados no *baseline*, dia 1 do ciclo (antes da dose), dia 1 dos ciclos de tratamento 1-6, dia 1 de cada dois ciclos dos ciclos 7 a 13, e dia 1 de cada quatro ciclos posteriores.

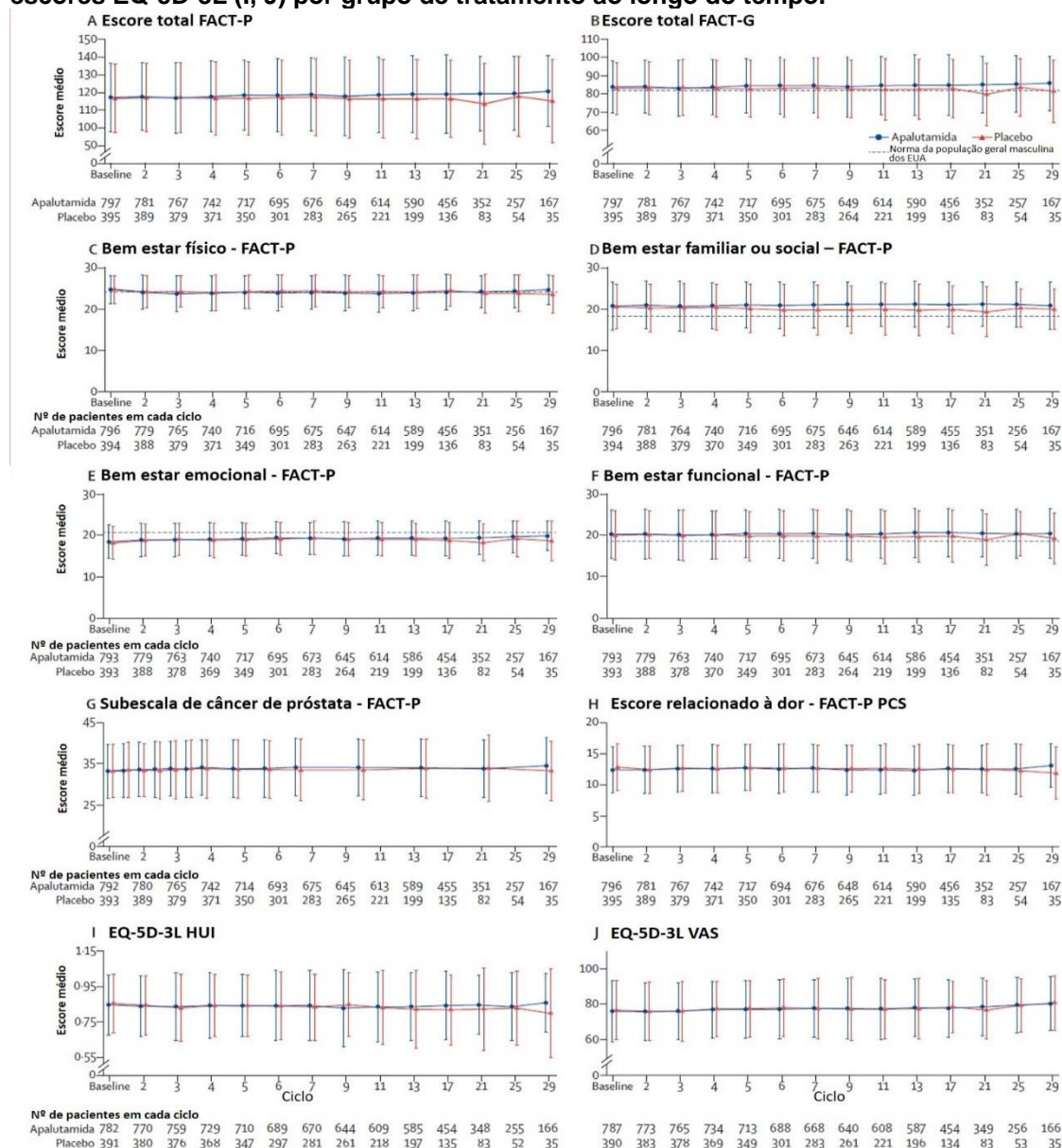
Em comparação com o número de pacientes esperados para completar os questionários na visita agendada, a taxa de conformidade para a conclusão de pelo menos um item no FACT-P ou EQ-5D-3L foi de 95,4% ou mais em todas as visitas de avaliação da fase de tratamento em cada grupo.

Os dados de desfechos reportados pelos pacientes são apresentados para 29 ciclos, aproximadamente 25,8 meses desde o início do tratamento. Os dados dos ciclos subsequentes não foram interpretáveis porque menos de 20 pacientes permaneceram no grupo placebo.

No geral, os escores totais e de subescalas do FACT-P foram mantidos com apalutamida a partir do *baseline* até o ciclo 29 de tratamento (Figura 20). Dados similares mostraram a manutenção da QVRS a partir do EQ-5D-3L no *baseline* (Figura 20 I e J). A manutenção da QVRS também foi observada com placebo. No *baseline*, a

média para o escore total FACT-P nos grupos apalutamida e placebo foram consistentes com o FACT-P da população geral de homens adultos dos Estados Unidos.

Figura 20. Escore total FACT-P (A), FACT-G (B), escore das subescalas FACT-P (C – H) e escores EQ-5D-3L (I, J) por grupo de tratamento ao longo do tempo.



EQ-5D-3L: versão de três níveis do questionário *European Quality of Life-5 Dimensions*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; HUI: *health utility index*; PCS: subescala de câncer de próstata; VAS: *visual analogue scale*.

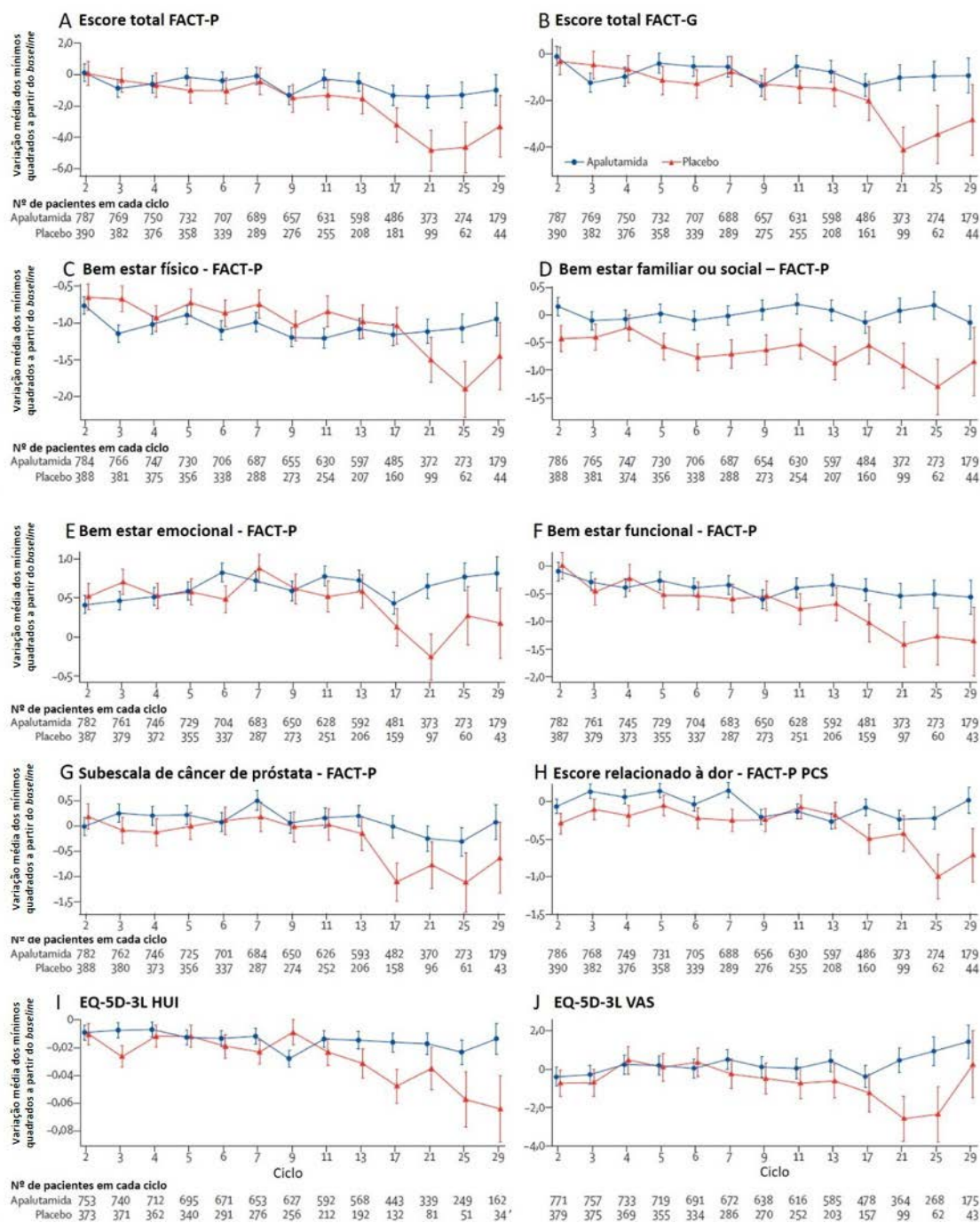
Nota: As barras de erro mostram o desvio padrão. A pontuação geral do FACT-P varia de 0 a 156. Valores mais altos indicam uma QVRS mais alta. As pontuações de EQ-5D-3L variam de 1 a 3, sendo que 1 indica ausência de problemas, 2 indica alguns problemas, e 3 indica problemas extremos. O escore geral do FACT-G varia de 0 a 108, com valores mais altos indicando uma maior QVRS geral.

Fonte: Saad, 2018 (75).

Foi observada uma redução maior na QVRS no grupo placebo em comparação com o grupo apalutamida, como demonstrado na Figura 21, por meio da variação média

dos mínimos quadrados a partir do *baseline* no escore total FACT-P, FACT-G, escore das subescalas FACT-P e escores EQ-5D-3L.

Figura 21. Variação média dos mínimos quadrados a partir do *baseline* no escore total FACT-P (A), FACT-G (B), escore das subescalas FACT-P (C – H) e escores EQ-5D-3L (I, J) por grupo de tratamento ao longo do tempo.



EQ-5D-3L: versão de três níveis do questionário *European Quality of Life-5 Dimensions*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; HUI: *health utility index*; PCS: subescala de câncer de próstata; VAS: *visual analogue scale*.

Nota: As barras de erro mostram o desvio padrão.

Fonte: Saad, 2018 (75).

O estudo concluiu que, em pacientes assintomáticos com nmCPRC com alto risco de desenvolvimento de metástase, a QVRS foi mantida após o início do tratamento com apalutamida.

5.1.4.3 Avaliação da qualidade da evidência

O ECR incluído na revisão sistemática foi analisado com base em parâmetros de qualidade conforme descrito no ANEXO 2 e a qualidade da evidência pela ferramenta GRADE está apresentada na Tabela 14.

Tabela 14. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com os critérios GRADE

Tabela 11: Avaliação da qualidade da evidência de acordo com os entões GRADE								
Nº de estudos	Delineamento	Risco de viés	Avaliação da Qualidade			Outras considerações	Qualidade (GRADE)	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão			
SLM								
1	Ensaio randomizado	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica
Tempo até a metástase								
1	Ensaio randomizado	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica
SLP								
1	Ensaio randomizado	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica
Tempo até a progressão sintomática								
1	Ensaio randomizado	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica
SG								
1	Ensaio randomizado	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Imprecisão grave ^a	Nenhuma	⊕⊕⊕○ Moderada	Crítica
Tempo até o início de uma quimioterapia citotóxica								
1	Ensaio randomizado	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta	Importante

Segurança								
1	Ensaio randomizado	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica
QVRS								
1	Ensaio randomizado	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Nenhuma	⊕⊕⊕⊕ Alta	Crítica

SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; SLM: sobrevida livre de metástase; QLVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.

Nota: a: Resultados de SG: apalutamida: não alcançado; placebo: 39,0 meses; HR 0,70; IC 95% 0,47–1,04; p=0,07, não significativo.

5.2 Evidências Adicionais

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas provenientes de pôsteres. Tais estudos são considerados como fonte de informação adicional.

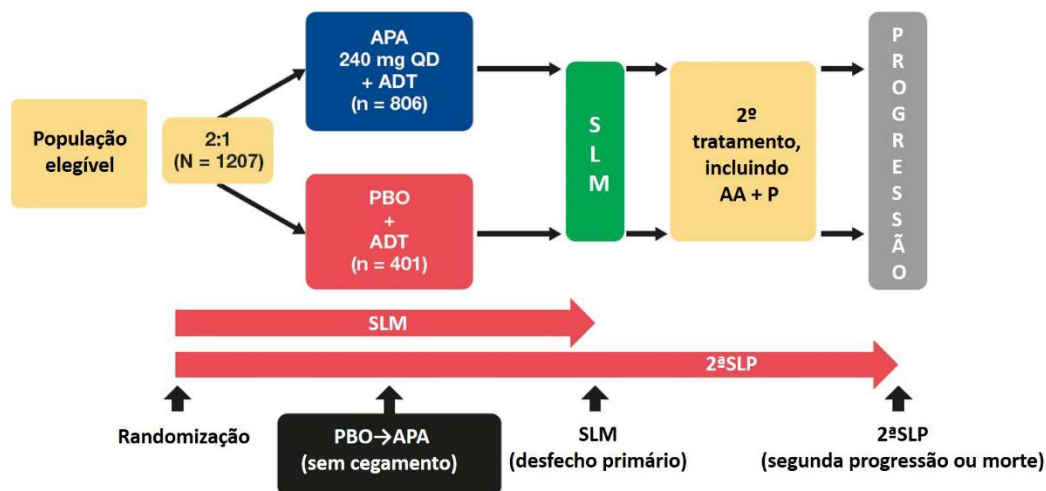
Small et al. (2019) (76)

Foi apresentado um pôster no *Genitourinary Cancers Symposium* em 2019, com o objetivo de reportar uma análise atualizada da segunda SLP e segurança do estudo SPARTAN (66) após um ano de acompanhamento.

O desenho do estudo é apresentado na Figura 22 e a alocação dos pacientes no acompanhamento é apresentada na Figura 23 e Tabela 15. Todos os pacientes que desenvolveram metástases à distância, avaliados por uma Revisão Central Independente com Cegamento, foram elegíveis para receber terapia subsequente, incluindo tratamento aberto com acetato de abiraterona + prednisona. Os pacientes randomizados para o grupo placebo foram elegíveis para mudar para o tratamento com apalutamida no período sem cegamento. A segunda SLP foi definida como o tempo entre a randomização e a progressão da doença durante a terapia subsequente, ou morte. A segunda SLP foi recalculada usando dados cumulativos após um ano de acompanhamento adicional.

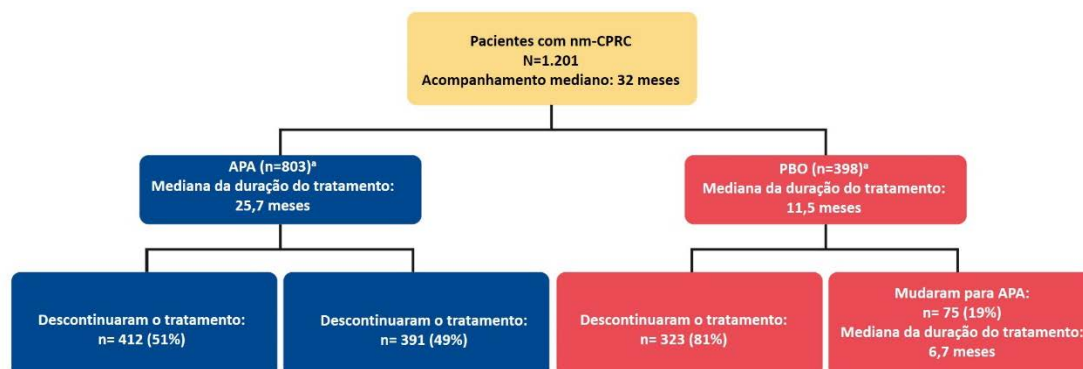
Em ambos os grupos, a razão mais frequente para descontinuação do estudo foi progressão da doença (53% para apalutamida e 73% para placebo). Entre os pacientes que descontinuaram o tratamento, 60% no grupo apalutamida e 79% no grupo placebo receberam terapia sistêmica subsequente para o tratamento do mCPRC.

Figura 22. Desenho do estudo SPARTAN.



APA: apalutamida; AA: acetato de abiraterona; ADT: terapia de privação de andrógeno, do inglês *androgen deprivation therapy*; PBO: placebo; SLM: sobrevida livre de metástase; SLP: sobrevida livre de progressão; 2ªSLP: segunda sobrevida livre de progressão; P: prednisona.
Fonte: Saad, 2018 (76).

Figura 23. Alocação dos pacientes no acompanhamento de um ano: descontinuações e tratamento subsequente.



APA: apalutamida; nmCPRC: câncer de próstata não metastático resistente à castração; PBO: placebo.
Fonte: Saad, 2018 (76).

Tabela 15. Alocação dos pacientes no acompanhamento de 1 ano: descontinuações e tratamento subsequente.

	APA	PBO	PBO → APA
Receberam tratamento	803	398	75
Mudaram para APA	NA	75 (19)	NA
Descontinuaram o tratamento	412 (51)	323 (81)	6 (8,0)
Razões para descontinuação^b			
Doença progressiva	219 (53)	237 (73)	1 (17)
Evento adverso	102 (25)	27 (8,4)	3 (50)
Descontinuação pelo paciente	66 (16)	49 (15)	1 (17)
Outros	15 (3,6)	4 (1,2)	0
Violações do protocolo	3 (0,7)	3 (0,9)	0
Perda de acompanhamento	0	2 (0,6)	0
Não conformidade	7 (1,7)	0	1 (17)
Tratamento subsequente			
Receberam terapia sistêmica para CP^b	249 (60) ^c	255 (79)	2 (33)
Primeira terapia subsequente^b			
Acetato de abiraterona	183 (44)	188 (58)	2 (33)
Enzalutamida	27 (6,6)	33 (10)	0
Docetaxel	20 (4,9)	18 (5,6)	0
Cabazitaxel	0	1 (0,3)	0
Sipuleucel-T	6 (1,5)	9 (2,8)	0
Rádio 223	1 (0,2)	0	0

APA: apalutamida; PBO: placebo; CP: câncer de próstata

Nota: Os valores são n (%).

a: Todos os pacientes receberam terapia de privação de andrógeno durante o tratamento ou foram castrados cirurgicamente.

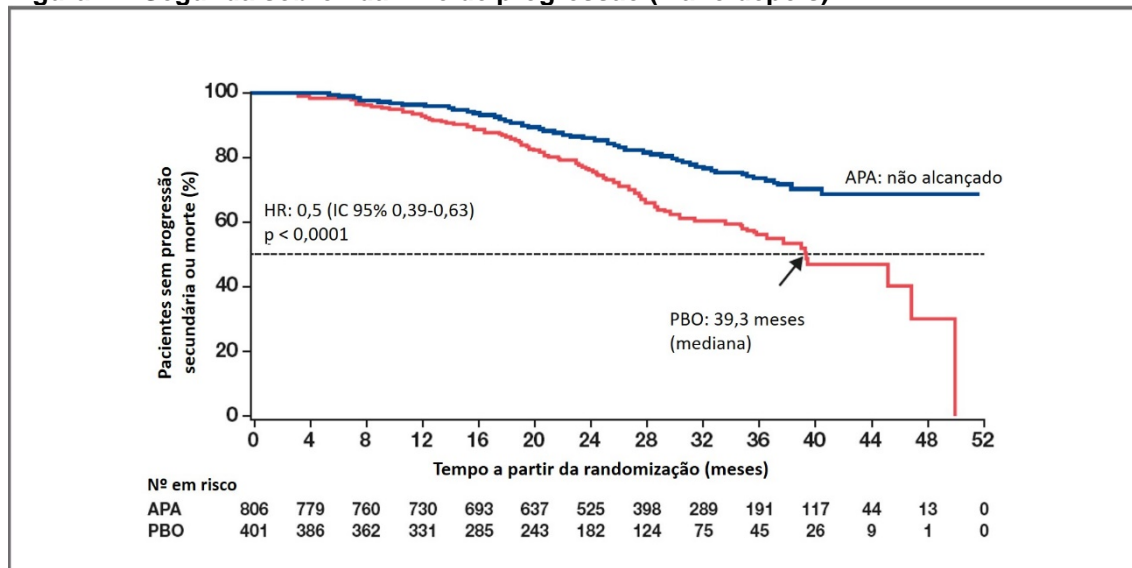
b: O denominador para cada grupo é igual ao número correspondente de pacientes que descontinuaram o tratamento em estudo.

c: Um paciente que descontinuou o tratamento com APA recebeu um medicamento experimental.

Fonte: Saad, 2018 (76).

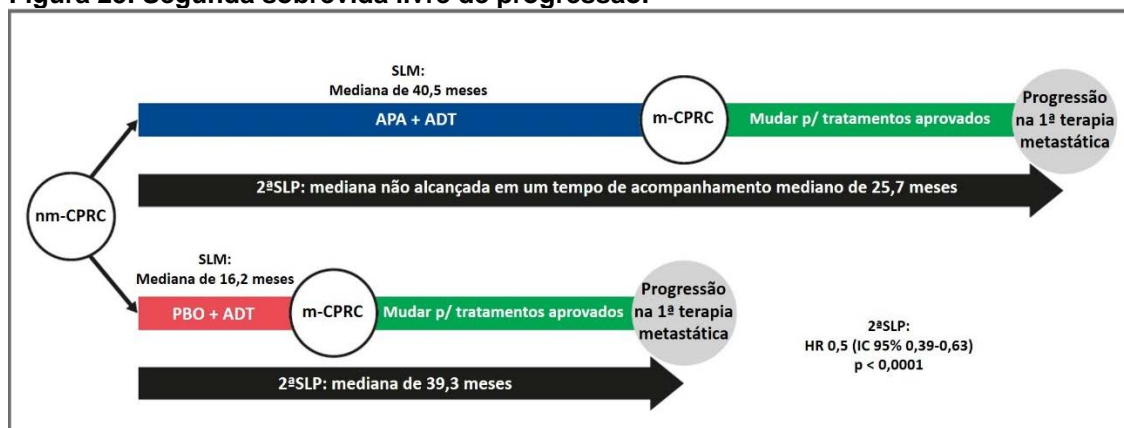
Os pacientes randomizados para o grupo apalutamida continuaram a apresentar benefício significativo em relação à segunda SLP (HR 0,5; IC 95% 0,39 a 0,63; $p < 0,0001$) em comparação com placebo (tempo mediano para segunda SLP; apalutamida - não alcançado vs. placebo: 39,3 meses) (Figura 24 e Figura 25).

Figura 24. Segunda sobrevida livre de progressão (1 ano depois).



APA: apalutamida; HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; PBO: placebo.
Fonte: Saad, 2018 (76).

Figura 25. Segunda sobrevida livre de progressão.



APA: apalutamida; ADT: terapia de privação de andrógeno, do inglês *androgen deprivation therapy*; HR: *hazard ratio*; nm-CPRC: pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração; m-CPRC: pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração; PBO: placebo; 2ª SLP: Segunda sobrevida livre de progressão; SLM: sobrevida livre de metástase.
Fonte: Saad, 2018 (76).

Em um ano de acompanhamento adicional, não foram observadas mudanças significativas na incidência de EAs (Tabela 16).

Tabela 16. Eventos adversos de interesse no grupo apalutamida.

Taxa de eventos/100 anos (1 ano após ^a vs. original ^b)		
Grau 4/5	Sem eventos	
Grau 3, n (%)		
Rash	42 (5,2)	3,1 vs. 4,2

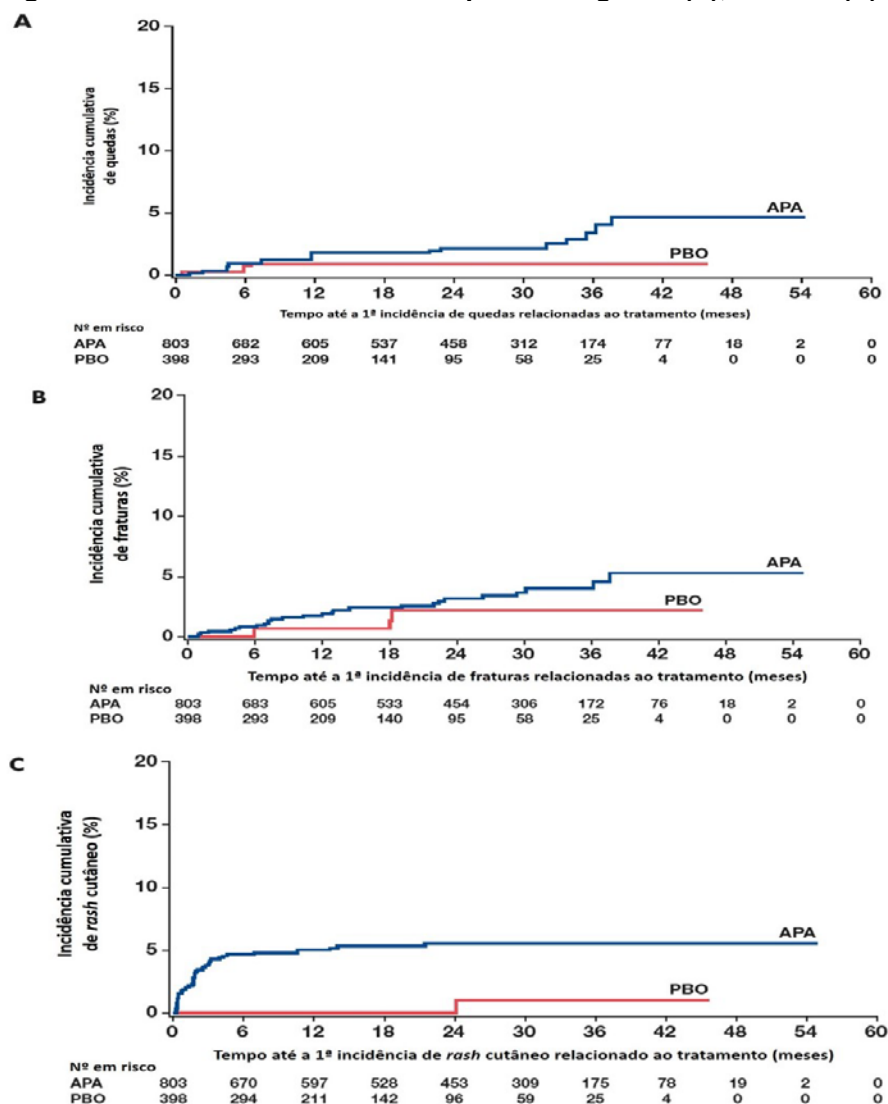
Taxa de eventos/100 anos (1 ano após ^a vs. original ^b)		
Quedas	19 (2,4)	1,2 vs. 1,2
Fraturas	25 (3,1)	1,7 vs. 2,1
Hipotiroidismo	Sem eventos	
Convulsões	Sem eventos	
Grau 1/2, n (%)		
Hipotiroidismo	76 (9,5)	6,3 vs. 7,6
Convulsões	2 (0,2)	0,1 vs. 0,2

Nota: a: total de pacientes-anos de exposição = 1591. b: total de pacientes-anos de exposição = 1160.

Fonte: Saad, 2018 (76).

Os gráficos de incidência cumulativa apresentados na Figura 26 demonstram que não foram observadas tendências de aumento na incidência de quedas de grau 3, fraturas e *rash* cutâneo com o tratamento contínuo com apalutamida.

Figura 26. Incidência cumulativa de quedas de grau 3 (A), fraturas (B) e rash cutâneo

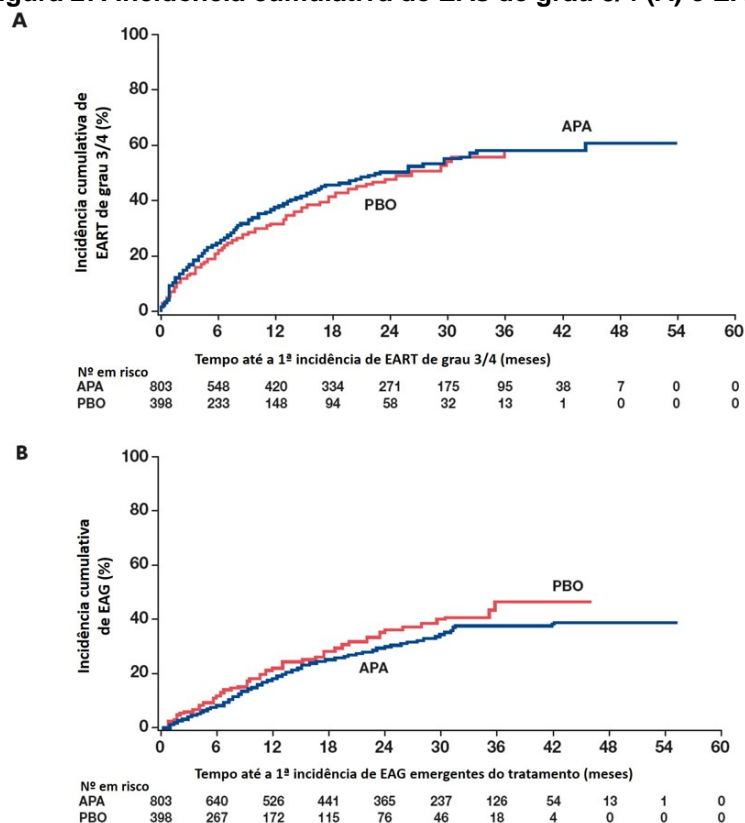


APA: apalutamida; PBO: placebo.

Fonte: Saad, 2018 (76).

Similarmente, os gráficos de incidência cumulativa apresentados na Figura 27 demonstram que não foi observado aumento na tendência de incidência de EAs de grau 3/4 e EAG com o acompanhamento de 1 ano.

Figura 27. Incidência cumulativa de EAs de grau 3/4 (A) e EAG (B).



APA: apalutamida; EAG: eventos adversos graves; EART: eventos adversos relacionados ao tratamento; PBO: placebo.

Fonte: Saad, 2018 (76).

Concluiu-se que o tratamento com apalutamida, antes do desenvolvimento de metástases, resultou em uma melhora na segunda SLP no acompanhamento adicional de um ano, com uma redução de 50% no risco de progressão secundária ou morte, sugerindo que o início precoce da terapia pode ser mais eficaz do que esperar até que as metástases se desenvolvam. Além disso, o perfil de segurança de apalutamida permaneceu inalterado, sem aumento na toxicidade cumulativa.

Chowdhury 2018 (77)

Chowdhury *et al.*, 2018 (77) realizaram um estudo de comparação indireta (*matched-adjusted indirect comparisons* [MAIC]) com objetivo de comparar a eficácia de apalutamida e enzalutamida em relação à SLM, SG e PRO.

Foram utilizados dados individuais dos pacientes dos estudos SPARTAN (66) e dados agregados do estudo PROSPER (78). Como a SLM foi definida de forma diferente nos dois estudos, foi utilizada a definição do estudo PROSPER (tempo à partir da

randomização até a progressão radiográfica ou morte dentro de 112 dias de descontinuação do tratamento). Os PRO foram avaliados por meio do FACT-P.

Antes da combinação dos dados, as populações de pacientes dos estudos SPARTAN e PROSPER apresentaram diferenças em relação à porcentagem de pacientes com PSADT <6 meses (70% vs. 77%), mediana do PSADT (4,40 vs. 3,70), PSA sérico no *baseline* (7,80 vs. 10,80) e PSADT (4,40 vs. 3,70). Após o ajuste, as características do *baseline* foram equilibradas entre os dois estudos. Um total de 36 pacientes do estudo SPARTAN foram excluídos porque faltavam informações sobre pelo menos um critério correspondente.

Antes da combinação, apalutamida apresentava HR da SLM de 0,27 (IC 95% 0,22 a 0,33). Após a combinação, HRs semelhantes foram obtidos (HR 0,26; IC 95% 0,21 a 0,33) (Tabela 17). Os resultados da MAIC sugeriram uma SLM mais favorável com apalutamida em comparação com enzalutamida (HR 0,91; intervalo de credibilidade [ICr] 95% 0,68 a 1,22), com uma probabilidade de 73,6% de apalutamida ser melhor, como apresentado na Figura 28.

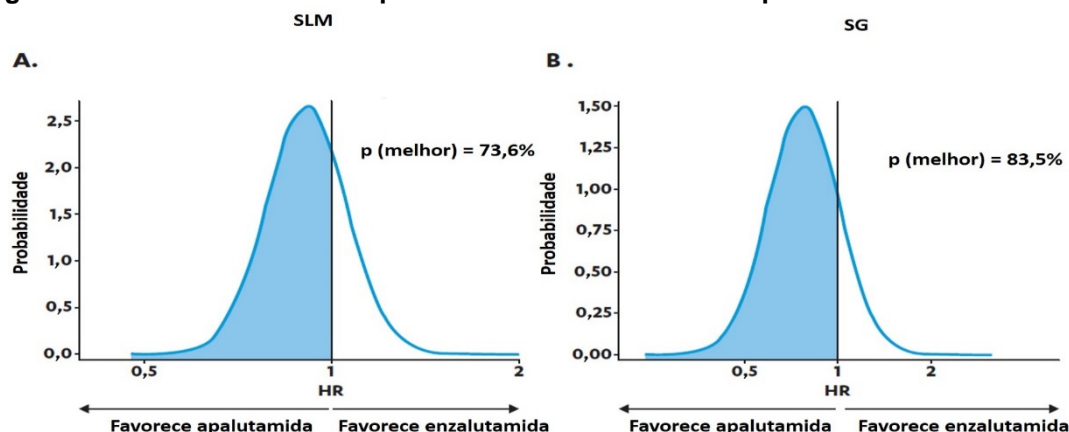
A SG de apalutamida no SPARTAN (HR 0,70; IC 95% 0,47 a 1,04) melhorou após a combinação e alcançou significância estatística (HR 0,62; IC 95% 0,41 a 0,94) (Tabela 17). Os resultados da MAIC sugeriram uma SG mais favorável para apalutamida (HR 0,77; ICr 95% 0,46 a 1,30). A probabilidade de apalutamida apresentar um benefício significativo em comparação com enzalutamida foi de 83,5% (Tabela 18; Figura 28).

Tabela 17. Comparações dos HRs e diferenças médias dos mínimos quadrados do estudo SPARTAN original versus combinação para as características do estudo PROSPER.

	Original	MAIC
	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)
SLM	0,27 (0,22 - 0,33)	0,26 (0,21 - 0,33)
SG	0,70 (0,47 - 1,04)	0,62 (0,41 - 0,94)
	Diferença média dos mínimos quadrados (IC 95%)	Diferença média dos mínimos quadrados (IC 95%)
FACT-P	3,34 (-0,23 - 6,91)	3,53 (-0,18 - 7,24)
FACT-G	2,52 (-0,22 - 5,26)	2,87 (0,01 - 5,73)
PCS	0,81 (-0,46 - 2,07)	0,90 (-0,42 - 2,21)
Bem estar físico	0,83 (-0,00 - 1,66)	0,86 (0,00 - 1,71)
Bem estar social	1,47 (0,36 - 2,58)	1,53 (0,38 - 2,69)
Bem estar funcional	0,76 (-0,37 - 1,89)	0,98 (-0,20 - 2,15)
Bem estar emocional	0,50 (-0,31 - 1,31)	0,44 (-0,40 - 1,27)
PCSP	0,87 (0,14 - 1,60)	0,76 (0,00 - 1,52)
FAPSI	0,92 (-0,00 - 1,85)	0,92 (-0,04 - 1,89)
TOI	1,87 (-0,72 - 4,47)	2,00 (-0,69 - 4,70)

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; HR: *hazard ratio*; PCS: Subescala de câncer de próstata; PCSP: escore de dor da subescala de câncer de próstata; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate Cancer*; FAPSI: *FACT Advanced Prostate Symptom Index*; MAIC: estudo de comparação indireta, do inglês *matched-adjusted indirect comparisons*; SLM: sobrevida livre de metástases, SG: sobrevida global; TOI: *Trial Outcome Index*.
Fonte: Chowdhury, 2018 (77).

Figura 28. Resultados da MAIC para HRs de SLM e SG entre apalutamida e enzalutamida.



HR: hazard ratio; SLM: sobrevida livre de metástases; SG: sobrevida global.

Fonte: Chowdhury, 2018 (77).

Tabela 18. Resultados da MAIC.

	Original	MAIC
	HR (ICr 95%)	p(HR<1)
SLM	0,91 (0,68 - 1,22)	73,6%
SG	0,77 (0,46 - 1,30)	83,5%
	Diferença média dos mínimos quadrados (ICr 95%)	p(dif>0)
FACT-P	1,50 (-3,27 - 6,27)	73,1%
FACT-G	1,62 (-2,03 - 5,28)	80,7%
PCS	0,20 (-1,48 - 1,88)	59,0%
Bem estar físico	1,12 (-0,01 - 2,25)	97,3%
Bem estar social	0,60 (-0,87 - 2,07)	78,7%
Bem estar funcional	0,85 (-0,64 - 2,34)	86,7%
Bem estar emocional	0,10 (-0,96 - 1,15)	57,0%
PCSP	0,63 (-0,33 - 1,59)	90,1%
FAPSI	0,48 (-0,77 - 1,75)	77,3%
TOI	1,25 (-2,22 - 4,72)	75,9%

ICr 95%: intervalo de credibilidade de 95%; HR: hazard ratio; PCS: Subescala de câncer de próstata; PCSP: escore de dor da subescala de câncer de próstata; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate Cancer*; FAPSI: *FACT Advanced Prostate Symptom Index*; MAIC: estudo de comparação indireta, do inglês *matched-adjusted indirect comparisons*; SLM: sobrevida livre de metástases; SG: sobrevida global; TOI: *Trial Outcome Index*.

Fonte: Chowdhury, 2018 (77).

A variação desde o *baseline* até o acompanhamento no FACT-P do SPARTAN (diferença média dos mínimos quadrados 3,34; IC 95% -0,23 a 6,91) foi ligeiramente mais favorável à apalutamida após a combinação (diferença média dos mínimos quadrados 3,53; IC 95% -0,18 a 7,24) (Tabela 17). O resultado da MAIC sugeriu uma variação mais favorável no FACT-P para apalutamida (diferença média dos mínimos quadrados 1,50; ICr 95% -3,27 a 6,27) em comparação com enzalutamida. A probabilidade de apalutamida apresentar uma QVRS melhor foi de 73,1% (Tabela 18). As diferenças foram mais pronunciadas nas subescalas de bem estar físico (probabilidade de ser melhor: 97,3%) e funcional (probabilidade de ser melhor: 86,7%) e subescalas relacionadas à dor (probabilidade de ser melhor: 90,1%).

Os resultados sugeriram que pacientes com nmCPRC tratados com apalutamida apresentam SLM, SG e QVRS mais favoráveis em comparação com a enzalutamida.

Riaz 2018 (79)

Foi realizada uma metanálise em rede com o objetivo de comparar a eficácia e segurança de apalutamida e enzalutamida. O desfecho primário incluiu a SLM e os desfechos secundários incluíram SG, progressão do PSA, tempo até o início de uma quimioterapia citotóxica, número de EAs em cada braço de estudo.

Apenas dois estudos foram incluídos na análise (SPARTAN (66) e PROSPER (78)). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre apalutamida e enzalutamida em termos de SLM, SG, mediana de tempo até a progressão do PSA e início da quimioterapia citotóxica. Para SLM observou-se um HR 0,98 (IC 95% 0,69 a 1,38) na comparação enzalutamida *versus* apalutamida.

Enzalutamida apresentou mais EA de hipertensão (HR 1,85; IC 95%: 1,10 a 3,23) em comparação com apalutamida Tabela 19. Não foram observadas diferenças significativas em outros EA, incluindo EA de grau ≥ 3 , EAG, EA levando à morte ou descontinuação do estudo. Adicionalmente, não foram observadas diferenças significativas em EAs comuns (náusea, diarreia, quedas, tontura, artralgia e perda de peso) e EAs de interesse (distúrbios mentais e convulsões).

Tabela 19. Eventos adversos.

Desfecho de toxicidade	Odds ratio (IC 95%)
EA de grau 3/4	0,95 (0,66 – 1,36)
Morte	0,89 (0,02 – 8,85)
EAG	1,32 (0,88 – 1,96)
Descontinuação do estudo	1,04 (0,55 – 1,96)
Hipertensão	1,85 (1,10 – 3,23)

EA: evento adverso; EAG: evento adverso grave; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.
Fonte: Riaz, 2018 (79).

O estudo concluiu que a eficácia de apalutamida e enzalutamida foi similar, sem diferenças no tempo até a SLM em pacientes com PSADT curto com nmCPRC. Adicionalmente, apalutamida foi associado com uma menor incidência de hipertensão do que enzalutamida.

Análise interina 2019

Foi realizada uma análise interina do estudo SPARTAN (19) com o objetivo de avaliar o desfecho secundário de SG e o desfecho exploratório de SLP2 (segunda sobrevida livre de progressão). Os dados deste tópico descritos abaixo são confidenciais e foram aprovados exclusivamente para a inclusão neste dossiê, uma vez que a sua publicação oficial está prevista para o segundo semestre de 2019. O objetivo de incluí-lo é de justamente garantir que a avaliação do conteúdo clínico seja realizada sobre os dados mais atualizados do estudo SPARTAN (19) e reforcem o benefício de apalutamida para os pacientes nmCRPC.

No *cutoff* dos dados em fevereiro de 2019, a mediana do tempo de acompanhamento para todos os pacientes foi de 41,0 meses; 478 de 803 (59,5%)

pacientes no braço apalutamida, todos (100%) pacientes no braço placebo (entre os quais 76 mudaram de tratamento após o cegamento do estudo ter sido retirado), e 18 de 76 pacientes (23,7%) no braço placebo → apalutamida, descontinuaram o tratamento. A razão mais comum de descontinuação do tratamento foi progressão da doença: 275 (34,2%) pacientes no braço apalutamida, 238 (73,9%) pacientes no braço placebo, e 5 (6,6%) pacientes no braço placebo → apalutamida. A descontinuação do tratamento devido a EAs foi reportada por 110 (13,7%) pacientes no braço apalutamida, 27 (8,4%) pacientes no braço placebo, e 6 (7,9%) pacientes no braço placebo → apalutamida.

Foram observados 285 eventos de morte (178 [22,1%] no grupo apalutamida e 107 [26,7%] no grupo placebo). A SG mediana não foi alcançada em nenhum dos grupos. Setenta e seis pacientes mudaram de tratamento de placebo para apalutamida e uma maior proporção de pacientes receberam terapia subsequente contra o câncer de próstata metastático (como acetato de abiraterona/enzalutamida ou docetaxel) no grupo placebo em comparação com o grupo apalutamida (271 [67,6%] vs. 306 [38,0%]). Em geral, o efeito de tratamento observado foi consistente entre as subpopulações avaliadas.

A análise *ad-hoc*, onde os pacientes tratados com placebo são censurados no momento do *cross-over*, demonstrou um HR de 0,683 (IC 95%: 0,53 a 0,87, $p=0,0022$) (Tabela 20), indicando uma superioridade para apalutamida em termos de SG, com significância estatística no $p\text{ value} < 0,05$. Esta análise foi realizada após os pacientes tratados com placebo terem mudado para o tratamento com apalutamida antes da progressão/metástase e tem como objetivo avaliar como seria a comparação de SG se os pacientes do grupo placebo continuassem a receber o tratamento sem cegamento e sem mudar de tratamento para apalutamida. Nesta análise, os pacientes do grupo placebo que receberam agentes direcionados ao receptor de andrógeno semelhantes a apalutamida como tratamento padrão subsequente após progressão/metástase não foram censurados.

Tabela 20. Resumo da SG.

Análise	HR (IC 95%) ^b	Valor-p ^a (Teste log-rank)
ITT	0,75 (0,59 a 0,96)	0,0197
Censura para placebo*	0,68 (0,54 a 0,87)	0,0021
IPCW**	0,68 (0,53 a 0,87)	0,0022

IC 95%: intervalo de confiança 95%; IPCW: ponderação pelo inverso da probabilidade de censura, do inglês Inverse probability censoring weighting (IPCW); ITT: população por intenção de tratar; HR: *hazard ratio*;

^a: O p-valor é proveniente do teste de log-rank com estratificação de acordo com o antígeno específico da próstata (PSA) *doubling time* (≤ 6 meses vs. > 6 meses), uso de agentes poupadores ósseos (sim vs. não) e classificação de doença nodal local ou regional (N0 vs. N1).

^b: HR é de um modelo de risco proporcional estratificado com um único fator de grupo de tratamento, com estratificação de acordo com o PSA *doubling time* (≤ 6 meses vs. > 6 meses), uso de agentes poupadores ósseos (sim vs. não) e classificação de doença nodal local ou regional (N0 vs. N1). HR < 1 favorece o tratamento ativo.

* Pacientes tratados com placebo que mudaram de tratamento, censurados no momento do *crossover* – sem ponderação.

** Esta análise busca corrigir o viés que pode ser empregado pela censura. Este método baseia-se na ideia de compensar os sujeitos censurados, dando peso extra aos sujeitos que não são censurados. Mais especificamente, o IPCW atribui peso extra a indivíduos com características semelhantes aos que foram censurados.

Fonte: *data on file*.

No que diz respeito ao PFS2 (tempo entre a randomização e a progressão da doença durante a terapia subsequente, ou morte), um resultado comprobatório foi encontrado com uma mediana de 55,6 meses para o grupo de apalutamida *versus* 43,8 meses para o grupo placebo, com HR de 0,554 (IC 95%: 0,450 a 0,682, $p < 0,0001$).

O dado de PFS2 reforça o benefício geral de apalutamida com um dado de superioridade de sobrevida livre de progressão no segundo tratamento em relação ao braço comparador e complementa o resultado interino de sobrevida global apresentado acima. Ambos desfechos sedimentam uma nova conduta no tratamento do nmCRPC, seja pelo benefício de tratar o paciente cada vez mais cedo e, principalmente, antes da transição da doença para a fase metastática, seja pelos resultados nunca antes vistos nesta população alcançados por apalutamida.

5.3 Discussão das Evidências Clínicas

Foi realizada uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de Erleada® (apalutamida) em comparação com ADT no tratamento de pacientes com nmCPRC com alto risco de desenvolvimento de metástase.

No estudo SPARTAN (66), foi observado que, entre os pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração com alto risco de desenvolvimento de metástase, o risco de metástase ou morte foi reduzido em mais de 70% com Erleada® (apalutamida) em comparação com placebo, e a mediana de SLM foi mais de dois anos mais longa (40,5 meses vs. 16,2 meses). Este efeito foi observado entre todos os subgrupos analisados. Semelhantemente, a SLP, o tempo até a metástase e o tempo para progressão sintomática foram significativamente maiores com Erleada® (apalutamida) do que com placebo. Adicionalmente, a SG, o tempo até o início da quimioterapia citotóxica e a segunda SLP foram maiores com Erleada® (apalutamida) do que com placebo (66).

A avaliação do desenvolvimento de metástases à distância é clinicamente relevante para pacientes com nmCPRC, mesmo quando uma forte tendência para SG significativa é demonstrada, visto que as metástases são a principal causa de morbidade e mortalidade nesta população quando ocorre progressão. A SLM deve ser considerada como substituta para a SG, visto que a SLP é amplamente aceita como substituta para a SG no câncer de próstata e que a SLM e SLP foram fortemente relacionadas no estudo SPARTAN (66).

A análise do estudo SPARTAN (66) após um ano de acompanhamento adicional concluiu que o tratamento com Erleada® (apalutamida) antes do desenvolvimento de

metástases resultou em uma melhora na segunda SLP, com uma redução de 50% no risco de progressão secundária ou morte, sugerindo que o início precoce da terapia pode ser mais eficaz do que esperar até que as metástases se desenvolvam. Adicionalmente, o perfil de segurança de Erleada® (apalutamida) permaneceu inalterado, sem aumento na toxicidade cumulativa.

A manutenção da QVRS do paciente após o início de um novo tratamento eficaz adicionado ao padrão atual de tratamento é um avanço para pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração. Considerando os resultados do estudo SPARTAN (66), os pacientes tratados com Erleada® (apalutamida) apresentaram SLM e tempo até progressão sintomática mais longos em comparação com placebo, enquanto a QVRS foi preservada (75).

Dessa forma, conclui-se que o tratamento com Erleada® (apalutamida) pode ser considerado como uma alternativa eficaz e segura para pacientes com nmCPRC com alto risco de desenvolvimento de metástase, com base em uma evidência classificada como de alta qualidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oh WK, Hurwitz M, D'Amico A, Kufe W. Biology of Prostate Cancer. In: Cancer Medicine [Internet]. 6th ed. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13217/>
2. Brasil. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2018 - Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro; 2018. Available from: <http://www1.inca.gov.br>
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. United States; 2018 Nov;68(6):394–424.
4. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. Am J Mens Health [Internet]. 2018/09/11. SAGE Publications; 2018 Nov;12(6):1807–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30203706>
5. GLOBOCAN. Estimated number of prevalent cases (1-year) as a proportion in 2018, prostate, males, all ages [Internet]. 2018. Available from: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=1&cancer=27&type=2&statistic=1&prevalence=1&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&grou
6. Wong MCS, Goggins WB, Wang HHX, Fung FDH, Leung C, Wong SYS, et al. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. Eur Urol [Internet]. European Association

- of Urology; 2016;70(5):862–74. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.043>
7. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Lei No 10.289, de 20 de Setembro de 2001. Institui o Programa Nacional de Controle do Câncer de Próstata. [Internet]. 2001. Available from:
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/LEIS_2001/L10289.htm
 8. James N. Clinical features and diagnosis of prostate cancer. In: Primer on Prostate Cancer. 1st ed. Springer Healthcare Communications; 2014. p. 5–15.
 9. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. 2015.
 10. Moraes V. Análise de fatores que levaram ao encaminhamento tardio em casos novos de câncer de próstata recebidos no Hospital Amaral Carvalho nos anos de 2015 e 2016. Dissertação de Mestrado. Botucatu; 2016.
 11. Gomes R, Rebello LEF de S, Araújo FC de, Nascimento EF do. A prevenção do câncer de próstata: uma revisão da literatura . Vol. 13, Ciência & Saúde Coletiva . scielo ; 2008. p. 235–46.
 12. Heidenreich A, Bastian P, J B, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis and local treatment with curative intent - update 2013. Eur Urol. 2014;65(1):124–37.
 13. Facio F, Spessoto LCF. Câncer de próstata: atualidades. PROCLIM. 2016;2(13):9–17.
 14. Alpajaro SIR, Harris JAK, Evans CP. Non-metastatic castration resistant prostate cancer: a review of current and emerging medical therapies. Prostate Cancer Prostatic Dis. England; 2019 Mar;22(1):16–23.
 15. Crawford ED, Petrylak D, Sartor O. Navigating the evolving therapeutic landscape in advanced prostate cancer. Urol Oncol Semin Orig Investig [Internet]. 2017;35:S1–13. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078143917300558>
 16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guideline®) Prostate Cancer. Version 4.2018 [Internet]. 2018. Available from: <https://www.nccn.org>
 17. European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. 2017.
 18. Comitê Brasileiro de Uro-oncologia. Câncer da próstata resistente à castração (CPRC). 2011.
 19. 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. J Clin Oncol. United States; 2008 Mar;26(7):1148–59.
 20. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, De Santis M, Fanti S. European Association of Urology EAU. Guidelines on Prostate Cancer. 2019.
 21. M.R. S, F. S, S. C, S. O, B.A. H, J.N. G, et al. Apalutamide treatment and

- metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med [Internet]. M.R. Smith, Massachusetts General Hospital, Cancer Center, Harvard Medical School, Yawkey 7030, 55 Fruit St., Boston, MA 02114, United States. E-mail: smith.matthew@mgh.harvard.edu, United States: Massachusetts Medical Society; 2018 Apr;378(15):1408–18. Available from: <http://www.nejm.org/medical-index>
22. Smith MR, Kabbavar 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. United States; 2005 May;23(13):2918–25.
 23. Tombal B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? Vol. 23 Suppl 1, Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. England; 2012. p. x251-8.
 24. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract. England; 2011 Nov;65(11):1180–92.
 25. Smith MR, Cook R, Lee K-A, 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. United States; 2011 May;117(10):2077–85.
 26. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA. United States; 1999 May;281(17):1591–7.
 27. Partin AW, Eisenberger MA, Sinibaldi VJ, Humphreys E, Mangold LA, Walsh PC. Prostate specific antigen doubling time (PSADT) predicts for distant failure and prostate cancer specific survival (PCSS) in men with biochemical relapse after radical prostatectomy (RP). J Clin Oncol [Internet]. American Society of Clinical Oncology; 2004 Jul 15;22(14_suppl):4555. Available from: <https://doi.org/10.1200/jco.2004.22.90140.4555>
 28. Keizman D, Huang P, Antonarakis ES, Sinibaldi V, Carducci MA, Denmeade S, et al. The change of PSA doubling time and its association with disease progression in patients with biochemically relapsed prostate cancer treated with intermittent androgen deprivation. Prostate [Internet]. 2011/03/22. 2011 Nov;71(15):1608–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21432863>
 29. Zharinov GM, Bogomolov OA, Neklasova NN, Anisimov VN. Pretreatment prostate specific antigen doubling time as prognostic factor in prostate cancer patients. Oncoscience [Internet]. Impact Journals LLC; 2017 Feb 24;4(1–2):7–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28484728>
 30. Howard LE, Moreira DM, De Hoedt A, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. BJU Int [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 2017 Nov 1;120(5B):E80–6. Available from: <https://doi.org/10.1111/bju.13856>
 31. Suzman DL, Cullen J, Trock BJ, Chen Y, Rosner IL, Feng Z, et al. PSA doubling time (PSADT) ≤6 months to identify a subgroup of men with biochemically-recurrent prostate cancer (BRPC) after prostatectomy (RP) at highest risk of

- distant metastasis (dMET). J Clin Oncol [Internet]. American Society of Clinical Oncology; 2016 May 20;34(15_suppl):e16587–e16587. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e16587
32. Fred S, Maneesha M, J. SE, Joe L, Anandaroop D, A. HB, 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 Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC) Patients. J Urol [Internet]. AUA publisher; 2018 Apr 1;199(4s):e229–e229. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.614>
 33. Smith MR, Saad F, Oudard S, Shore N, Fizazi K, Sieber P, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. J Clin Oncol. United States; 2013 Oct;31(30):3800–6.
 34. 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. Canada; 2015 Aug;22(4):7858–64.
 35. ANS. Como Participar da Atualização do Rol - Quantidade de beneficiários de planos privados de saúde. 2018.
 36. Romero FR, Romero AW, Almeida RMS de, Tambara Filho R. The prevalence of prostate cancer in Brazil is higher in Black men than in White men: systematic review and meta-analysis . Vol. 38, International braz j urol . scielo ; 2012. p. 440–7.
 37. Liede A, Arellano J, Hechmati G, Bennett B, Wong S. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). J Clin Oncol [Internet]. American Society of Clinical Oncology; 2013 May 20;31(15_suppl):e16052–e16052. Available from: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e16052
 38. Tomaszewski EL, Moise P, Krupnick RN, Downing J, Meyer M, Naidoo S, et al. Symptoms and Impacts in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Qualitative Study Findings. Patient [Internet]. 2017/03/11. Springer International Publishing; 2017;10(5):567–78. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28285412>
 39. 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. Netherlands; 2018 Apr;
 40. Burbidge C, Randall JA, Symonds T, Lawson J, Dearden L, McQuarrie K, et al. Qualitative study to understand the emotional response to a metastatic diagnosis in castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol [Internet]. American Society of Clinical Oncology; 2018 Sep 25;36(30_suppl):201. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.30_suppl.201
 41. 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. United States; 2017 Apr;39(4):723–37.
 42. Nancy D, Anne R, Andrew L, Louis M, Ajay B, Sonal M, et al. Patient valuation of

- castration-resistant prostate cancer health states. J Urol [Internet]. AUA publisher; 2018 Apr 1;199(4s):e1183–e1183. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.2894>
43. Bubendorf L, Schopfer 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. United States; 2000 May;31(5):578–83.
 44. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer. United States; 1997 Oct;80(8 Suppl):1588–94.
 45. 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. Australia; 2009 May;16(5):522–5.
 46. Saad F, Ivanescu C, Phung D, Loria Y, Abhyankar S, Beer TM, et al. Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. Prostate Cancer Prostatic Dis [Internet]. 2017/01/03. Nature Publishing Group; 2017 Mar;20(1):110–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28045115>
 47. 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 Making. United States; 2014 Apr;34(3):366–78.
 48. 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. United States; 2017 Sep;123(18):3591–601.
 49. 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. England; 2017 Sep;20(3):276–82.
 50. Asano E, Kim H, Fernandes R, Del Aguila M, Navarro S, Fernandes R. Câncer de próstata com metástase óssea: impacto econômico para o Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. J Bras Econ da Saúde. 2018;10(2):157–64.
 51. 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. England; 2013 Mar;16(1):23–7.
 52. M.C.L. S, Luiz CB, Maturana MS. Direct Medical Costs (DMC) of Treating Prostate Cancer in a Medical Cooperative Hmo in Brazil: Results From a Longitudinal Analysis of an Administrative Database. Value Heal [Internet]. Elsevier; 2014 May 1;17(3):A80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.03.468>
 53. Anantharaman A, Small EJ. Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. Expert Rev Anticancer Ther. England; 2017 Jul;17(7):625–33.
 54. Santa Cruz EC. Estudo de novas moléculas antitumorais em linhagens de

- células de câncer de próstata e mama hormônio-dependentes. Instituto de Química de São Carlos. Universidade de São Paulo. 2015.
55. Kashiwabara T, Suda S. Usefulness of combined androgen blockade therapy with gonadotropin-releasing hormone antagonist for bone metastatic prostate cancer with pretreatment prostate-specific antigen level ≥ 50 ng/mL. *BMC Cancer* [Internet]. BioMed Central; 2018 May 31;18(1):619. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29855278>
 56. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol. United States*; 2004 Mar;22(6):1025–33.
 57. Oh WK, Kantoff PW, Weinberg V, Jones G, Rini BI, Derynck MK, et al. Prospective, multicenter, randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPEs, and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol. United States*; 2004 Sep;22(18):3705–12.
 58. Nogueira L, Corradi R, Piovesan LF, Júnior AA. Câncer de Próstata Resistente à Castração : Definição e Tratamento Inicial. *Urominas*. 2016;(5).
 59. AUA. Castration - Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline 2018. 2018.
 60. Virgo KS, Rumble RB, Singer EA. Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naive Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Summary. *J Oncol Pract. United States*; 2017 Jul;13(7):459–61.
 61. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. England*; 2015 Sep;26 Suppl 5:v69-77.
 62. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jun 28;378(26):2465–74. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1800536>
 63. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde [Internet]. 2018. Available from: <http://www.ans.gov.br>
 64. Rathkopf DE, Morris MJ, Fox JJ, Danila DC, Slovin SF, Hager JH, et al. Phase I study of ARN-509, a novel antiandrogen, in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol. United States*; 2013 Oct;31(28):3525–30.
 65. M.R. S, E.S. A, C.J. R, W.R. B, N.D. S, G. L, et al. Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamida (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort. *Eur Urol* [Internet]. M.R. Smith, Massachusetts General Hospital Cancer Center, Yawkey 7030, 55 Fruit Street, Boston, MA 02114, United States. E-mail: smith.matthew@mgh.harvard.edu, Switzerland: Elsevier B.V.; 2016 Dec;70(6):963–70. Available from: <http://www.europeanurology.com/>
 66. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamida treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* [Internet]. M.R. Smith, Massachusetts General Hospital, Cancer Center,

- Harvard Medical School, Yawkey 7030, 55 Fruit St., Boston, MA 02114, United States. E-mail: smith.matthew@mgh.harvard.edu, United States: Massachusetts Medical Society; 2018 Apr;378(15):1408–18. Available from: <http://www.nejm.org/medical-index>
67. Halabi S, Vogelzang NJ, Ou S-S, Owzar K, Archer L, Small EJ. Progression-free survival as a predictor of overall survival in men with castrate-resistant prostate cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2009/04/20. American Society of Clinical Oncology; 2009 Jun 10;27(17):2766–71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19380448>
 68. Degener F, Naidoo S, van Engen A. Payer acceptability of metastasis-free survival as the primary endpoint in non-metastatic castration resistant prostate cancer. Pap Present ISPOR 22nd Annu Int Meet 2017. 2017;(PCN259).
 69. 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. United States; 2015 Apr;33(12):1356–63.
 70. Mbanya Z, Chadda S. Time to Second Objective Disease Progression (PFS2): An Emerging Clinical Trial Endpoint with Regulatory and Reimbursement Implications. Blood [Internet]. 2014 Dec 6;124(21):6005 LP-6005. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/6005.abstract>
 71. Smith MR, Mehra M, Nair S, Lawson J, Small EJ. Association of metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). J Clin Oncol [Internet]. American Society of Clinical Oncology; 2018 May 20;36(15_suppl):5032. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5032
 72. Janssen. SPARTAN Clinical Study Report (Clinical Data Cut-off 19 May 2017). 2017;
 73. BRASIL. Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Ministério da Saúde. 2014;
 74. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014. 72 p.
 75. 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. F. Saad, Centre Hospitalier de l'Université de Montreal, Université de Montreal, Montreal, QC H2X 0A9, Canada. E-mail: fred.saad@umontreal.ca, England: Lancet Publishing Group (E-mail: cususerv@lancet.com); 2018 Oct;19(10):1404–16.
 76. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Updated analysis of progression-free survival with first subsequent therapy (PFS2) and safety in the SPARTAN study of apalutamide (APA) in patients (pts) with high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Genitourin Cancer Symp. 2019;
 77. Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, 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. Value Heal [Internet]. Netherlands: Elsevier Ltd; 2018;21(Supplement 3):S20–1. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=2001402933>
78. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2018;378(26):2465–74. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1800536>
 79. Riaz I Bin, Bhattacharjee S, Malik S, Ho TP, Sipra QUAR, Farooq MZ, et al. Apalutamide (APA) or enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC): A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs). Genitourin Cancers Symp. 2019;
 80. B. B. Novel Nonsteroidal Antiandrogens and Overall Survival in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol. B. Bhindi, Department of Urology, Mayo Clinic, 200 1st Street SW, Rochester, MN 55905, United States. E-mail: bhindi.bimal@mayo.edu; Elsevier B.V.; 2018;74(4):534–5.
 81. Lorient Y, Supiot S, Beauval J-B, Schlurmann F, Pasticier G, Sargos P, et al. Management of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review. Cancer Treat Rev [Internet]. Y. Lorient, Medical Oncology Department, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Paris, France. E-mail: yohann.lorient@gustaveroussy.fr, Netherlands: W.B. Saunders Ltd; 2018 Nov;70:223–31. Available from: <http://www.elsevier.com/inca/publications/store/6/2/3/0/2/2/index.htm>
 82. Rathkopf DE, Antonarakis ES, Shore ND, Tutrone RF, Alumkal JJ, Ryan CJ, et al. Safety and antitumor activity of apalutamide (ARN-509) in metastatic castration-resistant prostate cancer with and without prior abiraterone acetate and prednisone. Clin Cancer Res [Internet]. D.E. Rathkopf, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10065, United States. E-mail: Rathkopd@mskcc.org, United States: American Association for Cancer Research Inc.; 2017 Jul;23(14):3544–51. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/23/14/3544.full-text.pdf>

ANEXO 1

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados na Tabela 55.

Tabela 21. Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.

Primeiro autor	Motivo da exclusão
1. Small 2019 (76)	Pôster
2. Riaz 2018 (79)	Pôster
3. Chowdhury 2018 (77)	Pôster
4. Bhindi 2018 (80)	Desenho do estudo não está de acordo com os critérios estabelecidos (metanálise sem revisão sistemática)
5. Lortet 2018 (81)	Artigo de revisão dos tratamentos. O estudo elegível foi descrito separadamente
6. Rathkopf 2017 (82)	População não está de acordo com a pergunta PICO
7. Smith 2016 (65)	Desenho do estudo não está de acordo com os critérios estabelecidos (ECR de fase II)

ANEXO 2

Tabela 22. Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Smith <i>et al.</i> (2018) – Estudo SPARTAN (66)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Apalutamida: 314/803 (39%) Placebo: 279/398 (70%)

9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input checked="" type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="radio"/> Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input checked="" type="radio"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="radio"/> Não se aplica

Fonte: SIGN (74)