

**Dossiê ANS – ERLEADA® (APALUTAMIDA) para o
tratamento de câncer de próstata não metastático
resistente a castração**

Dr. Renan Orsati Clara

**Gerente Geral
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SBOC**

São Paulo

2019

Dr. Renan Orsati Clara

**Revisão Sistemática – ERLEADA® (apalutamida) para o tratamento de
câncer de próstata não metastático resistente a castração**

Revisão sistemática apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do ERLEADA para o tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração. Este presente dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

São Paulo

SUMÁRIO

Lista de Abreviação	4
Lista de Figuras	5
Lista de Tabelas	6
Sumário Executivo	7
1. Introdução	8
2. Epidemiologia do Câncer de Próstata	9
3. Diagnóstico	10
4. Estratificação de Risco e Estadiamento	10
5. História Natural do Câncer de Próstata	13
6. Impacto Social e Econômico	15
7. Necessidades Não Atendidas	17
8. Descrição da Tecnologia Proposta	18
8.1 Indicação	19
8.2 Posologia e modo de administração	19
8.3 Propriedades Farmacocinéticas	20
9. Diretrizes de tratamento do nmCRPC	20
9.1 Enzalutamida	23
9.2 Apalutamida(Erleada®)	23
10. Revisão sistemática de literatura	24
10.1 Métodos	24
10.2 Bases de dados e estratégia de busca	24
10.3 Elegibilidade	25
10.4 Resultados	25
10.5 Estudos Clínicos	27
10.5.1 Smith <i>et al.</i> , 2016 (55)	27
10.5.2. Smith <i>et al.</i> , 2018 (17) (35)	33
10.6 Estudos de Avaliação Econômica	41
10.6.1. Métodos	41
10.6.2. Resultados	41
11. Referências	45

LISTA DE ABREVIações

ADT	Terapia de deprivação androgênica
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUA	American Urological Association
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CRPC	Castration-resistant prostate cancer
EAs	Eventos Adversos
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECR	Estudos clínicos randomizados
ESMO	European Society for Medical Oncology
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
HRQoL	Qualidade de vida relacionada à saúde
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
MAIC	Matched-adjusted indirect comparison
mCRPC	Metastatic castration-resistant prostate cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
nmCRPC	nonmetastatic castration-resistant prostate cancer
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PSA	Prostate-specific antigen
QALY	Ano de vida ajustado pela qualidade
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SLM	Sobrevida livre de metástase
TNM	Classification of Malignant Tumors
TTPP	Tempo até progressão do PSA

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estimativa da Incidência do Câncer de Próstata no Mundo.	9
Figura 2. História natural do câncer de próstata.....	13
Figura 3. Jornada do Paciente com Câncer de Próstata	14
Figura 4. Sintomas de Pacientes Recém Diagnosticados com Metástase	17
Figura 5. Diagrama do Fluxo de Identificação de Estudos (PRISMA).	26
Figura 6. Gráfico de resposta do PSA em relação ao basal.	29
Figura 7. Gráfico de resposta máxima do PSA em relação ao basal.....	30
Figura 8. Desfechos secundários avaliados. (A) Tempo para progressão do PSA. (B) Sobrevida livre de metástases	31
Figura 9. Sobrevida livre de metástase.....	36
Figura 10. Desfechos secundários e exploratórios pré-especificados.	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estadiamento TNM AJCC (8a edição)	10
Tabela 2. Estágio TNM AJCC (8a edição)	11
Tabela 3. Estratificação de Risco do Câncer de Próstata	12
Tabela 4. Características da apalutamida (Erleada®). Bula, 2018	19
Tabela 5. Sumário das recomendações das diretrizes para o tratamento do nmCRPC.....	22
Tabela 6. Estratégia PICOS para revisão sistemática da literatura sobre eficácia e segurança da apalutamida(Erleada®) no tratamento do câncer de próstata refratário à castração.....	24
Tabela 7. Artigos Selecionados para Análise Qualitativa	25
Tabela 8. Características basais da população do estudo.....	35
Tabela 9. Análise de subgrupos pré especificada.....	37
Tabela 10. Desfechos secundários e exploratórios	38

SUMÁRIO EXECUTIVO

O câncer de próstata é o segundo tipo de neoplasia mais prevalente entre os homens, sendo mais comum em idosos. Apenas em 2012, estima-se que 1,1 milhão de homens foram diagnosticados e ocorreram 307.000 mortes, sendo o câncer de próstata a quinta causa de morte por câncer entre homens.

O câncer de próstata resistente à castração (CPRC) ocorre na fase da doença no qual o paciente foi tratado previamente com castração cirúrgica ou química e apresentou a progressão da doença. Os pacientes que possuem um rápido aumento no nível de PSA apresentam um alto risco para desenvolver a progressão da doença com a presença de metástases. A doença metastática está associada com um pior prognóstico.

Erleada® (apalutamida) é um inibidor seletivo de receptor de androgênio administrado por via oral. A eficácia de Erleada® (apalutamida) foi demonstrada em um estudo clínico randomizado, fase III e duplo cego com 1207 pacientes. Erleada® (apalutamida) diminuiu significativamente o risco de metástase à distância ou morte em 72%. A sobrevida livre de metástase foi de 41 meses *versus* 16 meses do braço comparador.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é o segundo tipo de neoplasia mais prevalente entre os homens, atrás apenas dos tumores de pele não melanoma. É mais comum entre os idosos, sendo que cerca de três quartos dos casos no mundo ocorreram em homens a partir dos 65 anos. De acordo com o Sistema Nacional de Auditoria do Ministério da Saúde, o câncer de próstata representa um problema considerável para o sistema de saúde brasileiro, uma vez que este é duas vezes mais frequente do que o câncer de mama (1).

O câncer de próstata resistente à castração (CPRC) é relacionado ao paciente que foi tratado previamente com castração cirúrgica ou química e apresentou a progressão da doença. É uma etapa avançada da doença, com características heterogêneas (2).

Os pacientes que apresentam rápido aumento dos níveis de PSA possuem alto risco de progredirem para doença metastática e assim tem como característica um pior prognóstico. A maioria dos pacientes com nmCRPC desenvolverá a doença na forma metastática sofrendo com sintomas graves e eventualmente morrerão por conta da doença.

Deste modo, terapias que aumentem o tempo para metástase são importantes para o paciente com nmCRPC, pois assim também será prolongado o tempo para o aparecimento dos sintomas associados ao câncer de próstata resistente à castração metastático (mCRPC), incluindo dor óssea e eventos relacionados. É necessária uma terapia que seja bem tolerada pelos pacientes e que ajude a manter a qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) do paciente livre de metástase.

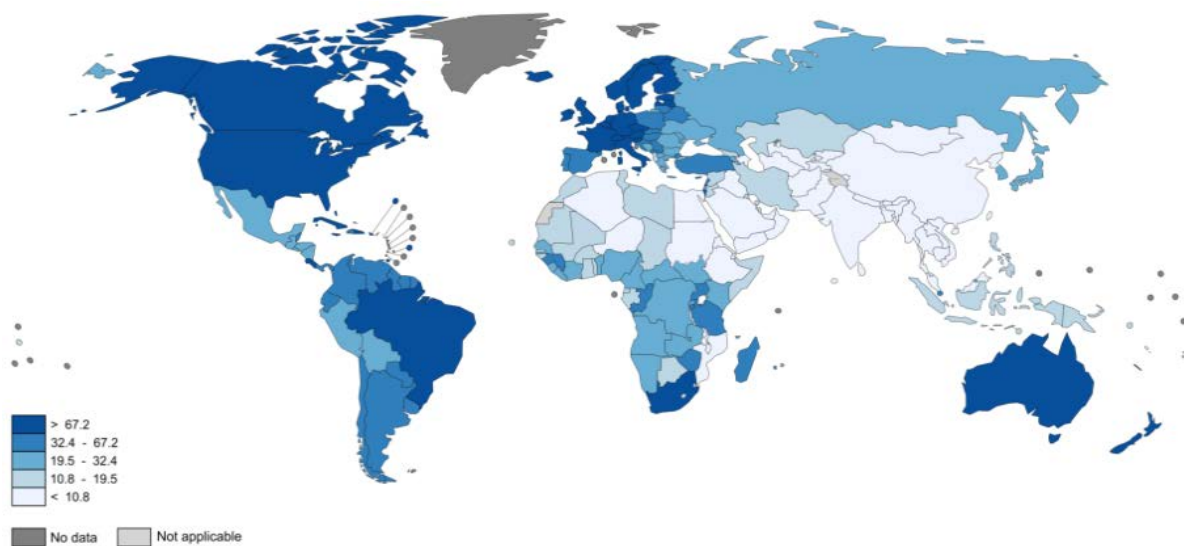
A apalutamida (Erleada®) é uma terapia oral administrada uma vez ao dia e aprovada para o tratamento do nmCRPC. É um inibidor seletivo do receptor de androgênio (AR) que se liga diretamente ao AR. Potencialmente a apalutamida (Erleada®) diminui a proliferação de células tumorais e aumenta a apoptose levando a uma atividade antitumoral. O estudo SPARTAN avaliou a apalutamida (Erleada®) em combinação com ADT *versus* ADT em monoterapia e contou com 1200 homens com nmCRPC de alto risco. O estudo demonstrou que a apalutamida (Erleada®) aumenta o tempo para o surgimento da metástase em mais de dois anos se comparado ao ADT em monoterapia.

O objetivo deste documento é fornecer evidências necessárias que suportem a incorporação de apalutamida (Erleada®) ao rol de medicamentos no Sistema de Saúde Suplementar, possibilitando contribuir com o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração.

2. Epidemiologia do Câncer de Próstata

O câncer de próstata é o segundo tipo de câncer mais comum entre homens no mundo, atrás apenas do câncer de pulmão. Estima-se que 1,1 milhão de homens foram diagnosticados em 2012. Cerca de 15% de todos os cânceres diagnosticados em homens são de próstata e 70% (759.000) ocorrem em regiões mais desenvolvidas, figura 1. A incidência do câncer de próstata varia consideravelmente e apresenta maiores taxas na Austrália/Nova Zelândia, América do Norte e Europa. Essa incidência é também relativamente superior em certas regiões menos desenvolvidas como Caribe, África do Sul e Brasil. Essa taxa continua baixa na Ásia com 10,5 casos por 100 mil habitantes no Leste Asiático e 4,5 nas regiões central e sul (3).

Figura 1. Estimativa da Incidência do Câncer de Próstata no Mundo (3).



Estima-se que em 2012 ocorreram 307.000 mortes, sendo o câncer de próstata a quinta causa de morte por câncer entre homens. A taxa de mortalidade é maior em países menos desenvolvidos se comparado a países desenvolvidos, 165.000 e 142.000 mortes, respectivamente. Essa taxa também é superior em regiões com grande população de negros, como as regiões do Caribe (29 casos por 100 mil habitantes) e África-Subsaariana (19-24 casos por 100 mil habitantes). A mortalidade se apresenta muito baixa na população Asiática (2,9 por 100 mil habitantes) e intermediária nas Américas e Oceania (3).

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer estimou 68.220 casos novos de câncer de próstata em 2018. Esse valor corresponde a 66,12 novos casos a cada 100 mil homens (4). Da mesma forma que a tendência mundial, o câncer de próstata é o segundo mais incidente entre os homens no Brasil, atrás apenas dos tumores de pele não melanoma. Além disso, é o mais incidente entre os homens em todas as regiões do país (4). O número de mortes no país por câncer de próstata registrado em 2013 foi de 13.772 homens (4).

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de câncer de próstata é realizado com biópsia prostática ou do sítio metastático, com análise anatomopatológica do tecido obtido. Essa é realizada após suspeição clínica, ao associar-se dados do toque retal e do antígeno prostático específico (PSA – *prostate-specific antigen*) sérico.

4. ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E ESTADIAMENTO

Para a melhor seleção terapêutica, é necessário acessar o risco do câncer de próstata. Isso é realizado baseado em dados de exame físico (toque retal), categorização do tumor (T) por imagem segundo o estadiamento TNM (5), escore de Gleason e extensão tumoral no espécime da biópsia e o nível de PSA sérico ao diagnóstico (6) (Tabela 1, Tabela 2, Tabela 3). A estratificação de risco orienta não só a terapêutica, mas também os exames de imagens indicados para complementação do estadiamento sistêmico, Tabela 3.

Tabela 1. Estadiamento TNM AJCC (8a edição)

T Clínico (7)	
T	Tumor primário
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor clinicamente não aparente não palpável
T1a	Tumor incidental histológico encontrado em ≤5% do tecido ressecado
T1b	Tumor incidental histológico encontrado em >5% do tecido ressecado
T1c	Tumor identificado por biópsia por agulha encontrado em um ou ambos os lados, mas não palpável
T2	Tumor palpável e confinado à próstata
T2a	Tumor envolve metade de um lado de menos
T2b	Tumor envolve mais da metade de um lado, mas não ambos os lados

T2c	Tumor envolve ambos os lados
T3	Tumor extraprostático não fixo ou que não invade estruturas adjacentes
T3a	Extensão extraprostática (unilateral ou bilateral)
T3b	Tumor invade vesícula(s) seminal(is)
T4	Tumor fixo ou que invade estruturas adjacentes que não vesículas seminais como esfíncter externo, reto, bexiga, músculo levantador e/ou cavidade pélvica
T Patológico	
T	Tumor primário
T2	Confinado ao órgão
T3	Extensão extraprostática
T3a	Extensão extraprostática (unilateral ou bilateral) ou invasão microscópica do colo da bexiga
T3b	Tumor invade vesícula(s) seminal(is)
T4	Tumor fixo ou que invade estruturas adjacentes que não vesículas seminais como esfíncter externo, reto, bexiga, músculo levantador e/ou cavidade pélvica
N Linfonodos	
N	Linfonodos regionais
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem linfonodos regionais positivos
N1	Metástase em linfonodos regionais
M Metástase	
M	Metástase à distância
M0	Sem metástase à distância
M1	Metástase à distância
M1a	Linfonodos não regionais
M1b	Ossos(s)
M1c	Outro(s) sítio(s), com ou sem doença óssea

Tabela 2. Estágio TNM AJCC (8a edição)

Grupo	T	N	M	PSA (ng/mL)	Grau/ Grupo*
Estágio I	cT1a-c	N0	M0	PSA <10	1
	cT2a	N0	M0	PSA <10	1
	pT2	N0	M0	PSA <10	1
Estágio IIA	cT1a-c	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	cT2a	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	pT2	N0	M0	PSA ≥10 <20	1
	cT2b	N0	M0	PSA <20	1
	cT2c	N0	M0	PSA <20	1
	T1-2	N0	M0	PSA <20	2
Estágio IIB	T1-2	N0	M0	PSA <20	3
	T1-2	N0	M0	PSA <20	4
Estágio IIIA	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	1-4
Estágio IIIB	T3-4	N0	M0	Qualquer PSA	1-4
Estágio IIIC	Qualquer T	N0	M0	Qualquer PSA	5
Estágio IVA	Qualquer T	N1	M0	Qualquer PSA	Qualquer
Estágio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer PSA	Qualquer

* Novo agrupamento prognóstico dividido em 5 grupos de acordo com a contagem final de Gleason. Grupo 1 com contagem final de Gleason na biópsia de ≤ 6 ; Grupo 2 com $3 + 4 = 7$; Grupo 3 com $4 + 3 = 7$; Grupo 4 com 8 e Grupo 5 com 9 ou 10 (8).

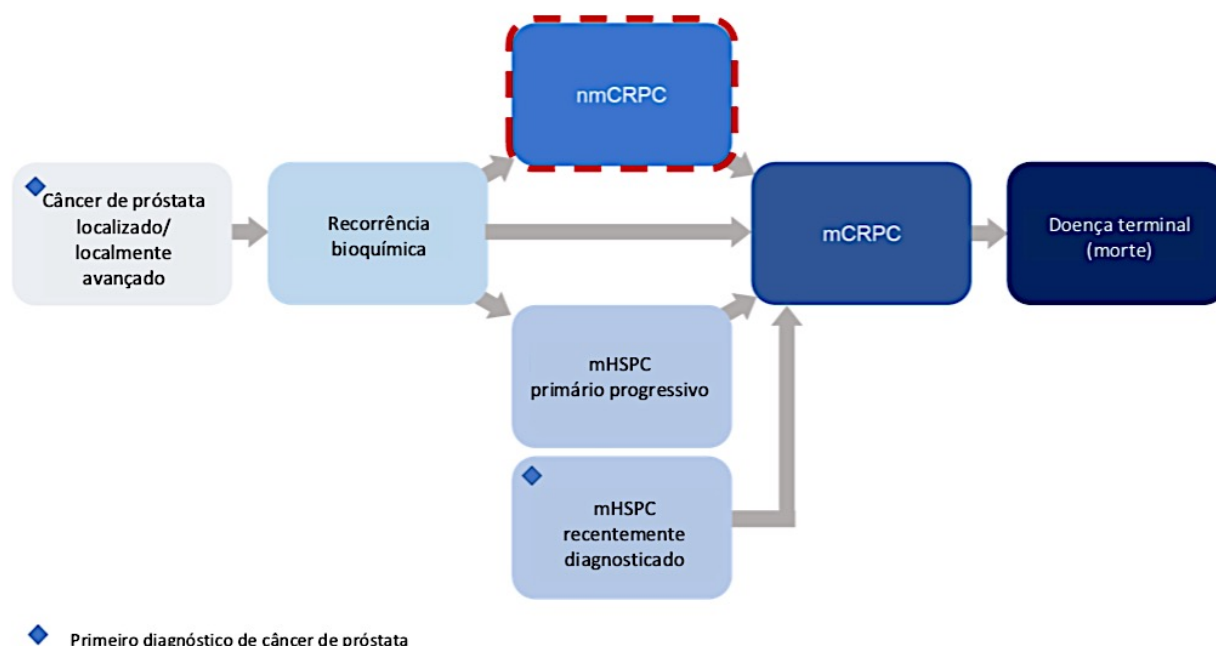
Tabela 3. Estratificação de Risco do Câncer de Próstata

Grupo de risco	Característica clínicas/ patológicas	Teste de imagem
Muito baixo	<ul style="list-style-type: none"> T1c; e Escore Gleason ≤ 6/ grau grupo 1; e PSA < 10 ng/mL, e < 3 fragmentos de próstata positivos na biópsia, $\leq 50\%$ de câncer em cada fragmento; e densidade de PSA $< 0,15$ ng/mL/g 	Não indicado
Baixo	<ul style="list-style-type: none"> T1-T2a; e Escore Gleason ≤ 6/ grau grupo 1; e PSA < 10 ng/mL 	Não indicado
Intermediário favorável	<ul style="list-style-type: none"> T2b-T2c; ou Escore Gleason $3+4=7$/ grau grupo 2; ou PSA 10-20 ng/mL; e Porcentagem de fragmentos de biópsia positivos $< 50\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> Imagem óssea: não recomendada para estadiamento Imagem pélvica \pm abdominal: recomendada se o nomograma predizer $> 10\%$ de probabilidade de envolvimento de linfonodos pélvicos
Intermediário desfavorável	<ul style="list-style-type: none"> T2b-T2c; ou Escore Gleason $3+4=7$/ grau grupo 2 ou Escore Gleason $3+4=7$/ grau grupo 3; ou PSA 10-20 ng/mL 	<ul style="list-style-type: none"> Imagem óssea: recomendada se T2 e PSA > 10 ng/mL Imagem pélvica \pm abdominal: recomendada se o nomograma predizer $> 10\%$ de probabilidade de envolvimento de linfonodos pélvicos
Alto	<ul style="list-style-type: none"> T3a; ou Escore Gleason 8/ grau grupo 4 ou escore Gleason $4+5=9$/ grau grupo 5; ou PSA > 20 ng/mL 	<ul style="list-style-type: none"> Imagem óssea: recomendada Imagem pélvica \pm abdominal: recomendada se o nomograma predizer $> 10\%$ de probabilidade de envolvimento de linfonodos pélvicos
Muito alto	<ul style="list-style-type: none"> T3b-T4; ou Padrão primário Gleason 5; ou > 4 fragmentos com escore Gleason 8-10/ grau grupo 4 ou 5 	<ul style="list-style-type: none"> Imagem óssea: recomendada Imagem pélvica \pm abdominal: recomendada se o nomograma predizer $> 10\%$ de probabilidade de envolvimento de linfonodos pélvicos
Regional	Qualquer T, N1, M0	Já realizada
Metastático	Qualquer T, qualquer N, M1	Já realizada

5. HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER DE PRÓSTATA

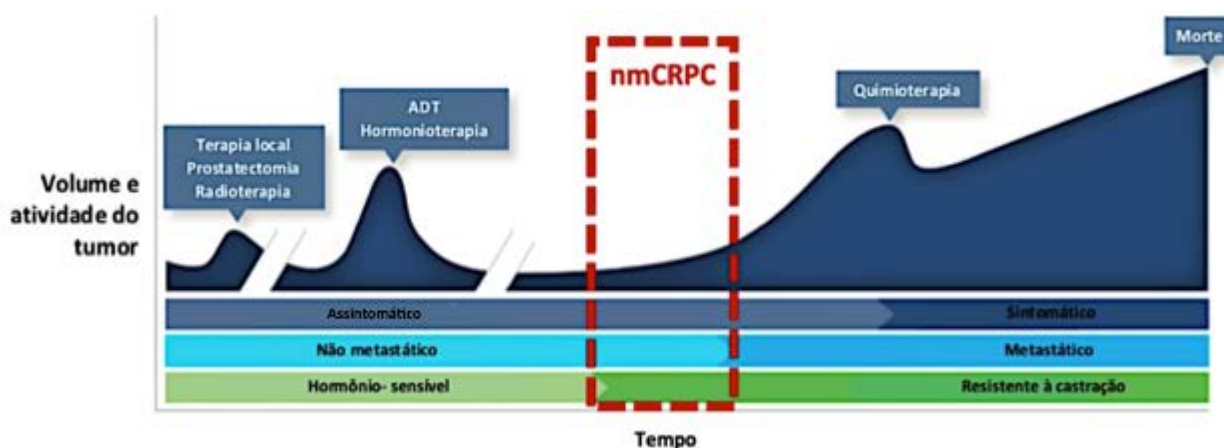
A maior parte dos pacientes com câncer de próstata é diagnosticada com doença localizada, a qual é tratada com terapia locorregional, seja vigilância ativa, cirurgia ou radioterapia (9). Cerca de um terço desses pacientes evoluirá com recidiva bioquímica, caracterizada pela elevação dos níveis de PSA sérico (Figura 2). De acordo com as diretrizes americanas do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e europeias da *European Association of Urology* (10), os pacientes com recidiva bioquímica podem ser submetidos à observação vigilante ou terapia de deprivação androgênica (ADT; castração cirúrgica com orquiectomia bilateral ou química, com a utilização de agonistas ou antagonistas do GnRH) (9, 11). Apesar da resposta inicial à ADT observada nesses pacientes com recidiva bioquímica, a maioria irá apresentar progressão de doença. A progressão é caracterizada por elevação dos níveis de PSA, a despeito dos níveis séricos de testosterona demonstrarem que o sujeito está castrado (testosterona <50 ng/dL). Esse cenário denomina-se como resistente à castração (Figura 3).

Figura 2. História natural do câncer de próstata



mCRPC: câncer de próstata metastático resistente à castração; mHNPc: câncer de próstata metastático sem tratamento prévio com hormônio; mHSPC: câncer de próstata metastático sensível a hormônio; nmCRPC: câncer de próstata não metastático resistente à castração

Figura 3. Jornada do Paciente com Câncer de Próstata



ADT: terapia de deprivação de androgênio; nmCRPC: câncer de próstata não metastático resistente à castração

Pacientes com diagnóstico de câncer de próstata resistente à castração, devem ser avaliados com imagens (9, 11). A frequência com as quais as imagens deverão ser realizadas depende de fatores como risco individual, idade, velocidade de elevação do PSA e o escore de Gleason (9, 11).

A ausência de lesões metastáticas detectáveis configura o diagnóstico de câncer de próstata não metastático e resistente à castração (nmCRPC). Invariavelmente, esses pacientes evoluirão com progressão de doença e se apresentarão com doença metastática. (Figura 2) (12, 13).

Nesse cenário, a avaliação do PSA trimestral auxilia na identificação dos pacientes considerados de elevado risco para o surgimento de lesões metastáticas. Níveis altos basais do PSA, curto tempo de duplicação do PSA e alta velocidade de elevação do PSA estão associados com pior prognóstico, com maior mortalidade e menor sobrevida livre de metástase (9, 11, 12). Pacientes com tempo de duplicação do PSA menor que 10 meses apresentam risco de morte quatro vezes maior (OR= 3,98; IC 95%: 1,58-10,01) e maior risco de metástases ou morte (sobrevida livre de metástase - SLM; OR= 12,1; IC 95%: 3,59-40,54) quando comparados com pacientes com tempo de duplicação maior que 10 meses (14). Em estudo retrospectivo que incluiu 84.479 pacientes com câncer de próstata, a mediana de SLM foi significativamente menor em pacientes com nmCRPC de alto risco (isto é, com tempo de duplicação de PSA \geq 8ng/dL ou PSA \leq 10 meses) do que aqueles considerados de baixo risco (tempo de duplicação >10 meses; 15,2 meses *versus* 30,5 meses, $p < 0,0001$) (15). A sobrevida global mediana também foi significativamente menor nos pacientes de alto risco em comparação aos de baixo risco (36 meses *versus* 57,6 meses; $p = 0,0092$) (15).

Sabe-se que 28 a 65% dos pacientes com nmCRPC tem tempo para duplicação do PSA inferior a 10 meses, e, portanto, figuram entre os pacientes de alto risco para metástases à distância (15, 16). Estes tipicamente progridem para doença metastática em até 17 meses e apresentam sobrevida global mediana inferior a quatro anos (17).

Nesse último estágio da neoplasia prostática já metastática e resistente à castração, os pacientes apresentam-se muito sintomáticos, com dor e/ou eventos ósseos, tais quais fratura patológica e compressão medular (Figura 2,3). Isso ocorre já que frequentemente metastatizam para os ossos (em cerca de 90% dos casos), sendo que aproximadamente 50% destes apresentarão algum evento ósseo como os supracitados (18-20).

O desenvolvimento de metástases à distância impacta negativamente no prognóstico: a sobrevida global é reduzida de 46 meses dos pacientes com nmCRPC para ≤ 19 meses dos pacientes metastáticos (21-26). Assim sendo, a possibilidade de retardar o surgimento de metástases à distância torna-se um importante objetivo no manejo dos pacientes com nmCRPC.

6. IMPACTO SOCIAL E ECONÔMICO

Em estudo coorte retrospectivo analisou-se os custos e recursos utilizados por pacientes com câncer de próstata inicialmente com doença localizada. Os custos médicos foram avaliados 12 meses antes da ocorrência da metástase e até 12 meses depois da metástase. O estudo avaliou dados de 7482 pacientes que apresentaram metástase após 12 meses ou mais após o diagnóstico de câncer de próstata localizado e esses dados foram comparados com dados de 25.709 pacientes que não apresentaram metástase (grupo controle). Entre os pacientes que não desenvolveram metástase, o custo observado foi de cerca de \$USD 2746 por paciente/mês e se manteve relativamente constante com variação de \$USD 2.603 até \$USD 2.858 ao longo de 24 meses. Os pacientes que apresentaram metástase durante esse período tiveram um aumento de custo de tratamento de \$USD 2622 (95% CI, \$USD 2525-2719) durante 12 meses antes do diagnóstico da metástase para \$USD 4767 (95% CI, \$USD 4623-4910) com pico durante o mês de metástase de \$USD 13,291 (95% CI, \$USD 13,148-13,435). O custo de tratamento do paciente metastático permaneceu superior do que de pacientes no grupo controle de (\$USD 4677 em 12 meses; 95% CI, \$USD 4549-4805). Portanto, o estudo concluiu que em pacientes com câncer de próstata inicialmente diagnosticados com doença localizada, o diagnóstico de metástase está associado com um aumento substancial dos custos e recursos médicos utilizados(27).

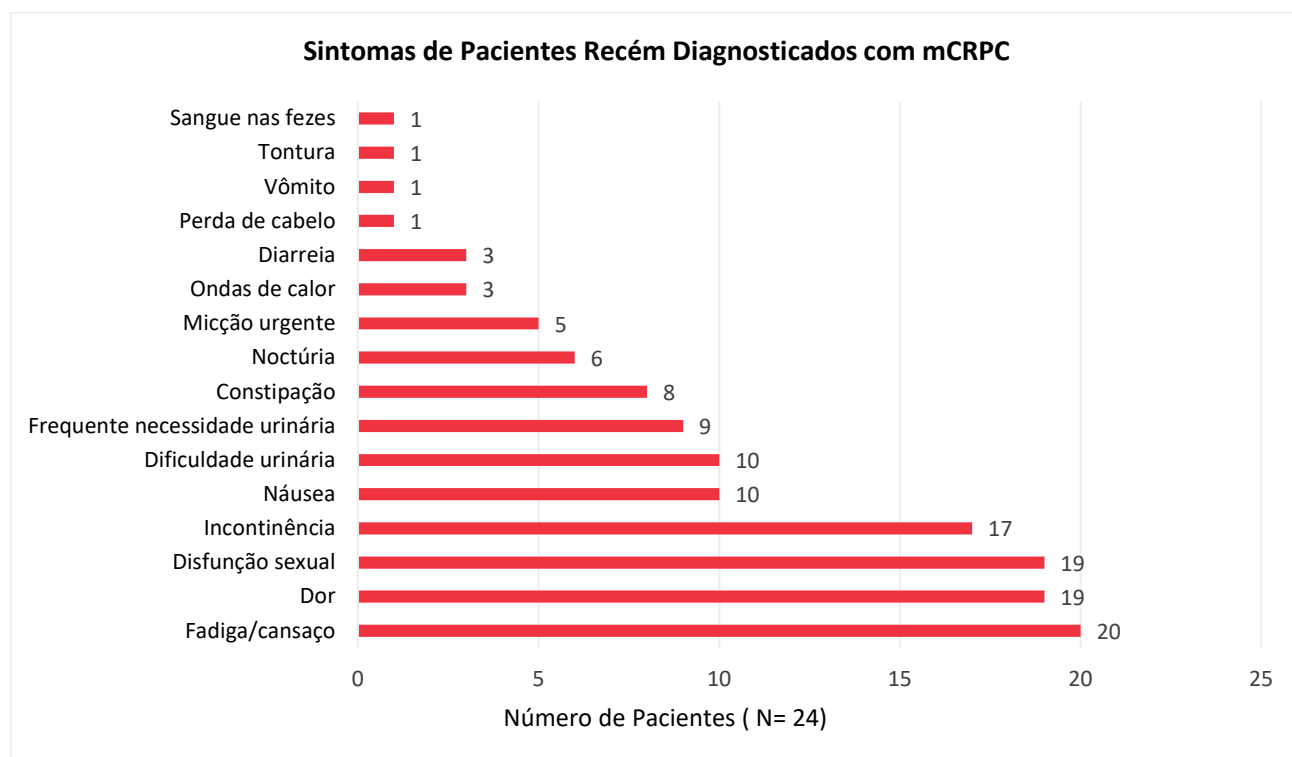
Um estudo brasileiro avaliou o impacto econômico do tratamento do câncer de próstata com metástase óssea na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. O estudo retrospectivo avaliou os custos de entradas hospitalares ou ambulatoriais relacionados a exames, procedimentos, materiais e medicamentos em um horizonte temporal de 181 dias. Os resultados apontaram um custo global de mais de R\$ 21 milhões de reais para o n=181 pacientes, no qual R\$ 9.928.537,52 corresponderam a custos ambulatoriais e R\$ 11.452.496,78 a custos hospitalares. O custo médio por paciente foi de R\$ 118.183,00, com uma média de 10,48 atendimentos por paciente. O estudo concluiu que embora existam limitações em relação à amostragem e a qualidade dos dados, o impacto econômico para o Sistema de Saúde Suplementar supera, em cerca de três vezes, o impacto com o tratamento do paciente em estágios iniciais da doença. Portanto, a diminuição dos sintomas causados pelas metástase óssea é essencial para redução de hospitalizações e utilização de demais recursos médicos e, por consequência, da redução da carga da doença para o sistema de saúde (28-30)

A maior parte dos pacientes com mCRPC apresentarão metástase óssea (90%)(17). Destes, quase metade apresentam outras complicações provenientes da metástase óssea com fratura óssea, hipercalcemia, compressão da medula espinhal e dor óssea intensa – dor profunda, sensação de queimação acompanhado de episódios de um desconforto intenso (18, 19). Um estudo conduzido na França, Alemanha e Reino Unido com 285 pacientes identificou que o controle da dor óssea é essencial para os pacientes uma vez que representa um problema significativo na prática clínica e pode acarretar em outros efeitos adversos oriundos do uso excessivo de analgésicos que incluem náusea e constipação (28). As dores nas costas também podem indicar a compressão da medula espinhal onde 60% dos pacientes acometidos por essa dor, apresentam anormalidades mielográficas ou evidência de doença epidural (18). Além disso, o estudo avaliou que pacientes com mCRPC preferem tratamentos que não apresente como efeito adverso perda cognitiva e fadiga, quando estão sob esquema terapêutico para prorrogar o tempo até o tratamento com quimioterapia (28).

Conforme o paciente progride para a doença metastática novos sintomas aparecem, mais agressivos e com maior impacto na vida do paciente. Um estudo realizado na Alemanha, França e nos EUA investigou o impacto emocional da progressão da doença para a metástase em pacientes que foram recentemente diagnosticados com nmCRPC (n = 24) e em seu cuidador principal (n =14). A maioria dos pacientes reportou fadiga/cansaço (83%), disfunção sexual (79%), dor (79%) e incontinência urinária (71%), figura 4. O impacto social e emocional também foi considerável nesses pacientes. Cerca de 75% reportou que a progressão para mCRPC afetou seu relacionamento e 71%

notou que seu estado emocional se alterou com a descoberta da metástase causando preocupação, medo, ansiedade e depressão (31).

Figura 4. Sintomas de Pacientes Recém Diagnosticados com Metástase.(31)



O impacto da metástase na vida do paciente, tanto do aspecto de saúde física como em questões emocionais (ansiedade, depressão, etc), demonstrou que o cenário de progressão da doença é uma causa constante de preocupação do paciente com nmCRPC (31, 32).

7. NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS

Cerca de 2% dos casos de câncer de próstata são nmCRPC no Brasil (16). Embora seja uma parcela pequena da população é bastante crítica a necessidade de um tratamento adequado.

Os pacientes com nmCRPC são assintomáticos e quando apresentam sintomas estão relacionados ao uso de ADT's. Estes efeitos colaterais são relativamente leves em termos de gravidade e possuem baixo impacto na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL). Entretanto, na população geral, os pacientes com nmCRPC desenvolvem metástases em cerca de 25 meses,

sendo que para os pacientes de alto risco este período é reduzido para cerca de 16 meses(12)(17)(33)(34). Entre os pacientes com nmCRPC, até 65% possuem alto risco de desenvolvimento de metástases, caracterizado pela duplicação do PSA ≤ 10 meses e sua sobrevida global é menor que 4 anos, aproximadamente 39 meses(35).

Conforme o paciente progride para doença metastática ocorre o acréscimo de sintomas que impactam mais agressivamente suas atividades diárias, por exemplo, dor óssea intensa e outros eventos relacionados(36). A progressão para a doença metastática frequentemente causa preocupação, experiência de medo, ansiedade e depressão no paciente associado com a redução da sua HRQoL e está relacionada a uma sobrevida global de 46 meses (36-38)(39).

Enquanto os custos diretos para o tratamento do nmCRPC são relativamente constantes até o diagnóstico da metástase, os custos diretos sofrem um pico quando o paciente é diagnosticado com metástase e então permanecem superiores quando comparados aos custos de um paciente não metastático(27).

Portanto, tratamentos que aumentem a sobrevida livre de metástase de um paciente nmCRPC são necessários para prolongar o tempo para o aparecimento dos sintomas que são tipicamente mais agressivos no paciente metastático e que diminuem sua qualidade de vida, bem como na possibilidade de postergar os custos elevados associados ao paciente mCRPC.

8. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

A apalutamida (Erleada®) é um inibidor seletivo de receptor de androgênio (AR), administrado por via oral, que se liga diretamente ao domínio de ligação do AR. A apalutamida (Erleada®) impede a translocação nuclear do AR, inibe a ligação no DNA, impede a transcrição mediada por AR e não possui atividade agonista do receptor androgênico em estudos pré – clínico. O principal metabólito, a N-desmetil-apalutamida, exibiu um terço da atividade *in vitro* da apalutamida(Erleada®). A administração de apalutamida (Erleada®) potencialmente diminui a proliferação de células tumorais e aumenta a apoptose levando a uma atividade antitumoral (40). Algumas das principais características do medicamento estão descritos na tabela 4.

Tabela 4. Características da apalutamida (Erleada®). Bula, 2018

Parâmetro	Característica
Tipo	Medicamento antineoplásico
Nome do princípio ativo	Apalutamida
Nome comercial	Erleada®
Apresentação	Comprimidos revestidos de 60 mg de apalutamida em frasco com 120 comprimidos revestidos.
Forma de administração	Oral
População	Uso adulto
Composição	Cada comprimido contém 60 mg de apalutamida. Excipientes: dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC-AS), estearato de magnésio, óxido de ferro preto (E172), óxido de ferro amarelo (E172), polietileno glicol, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio.

8.1 INDICAÇÃO

Apalutamida (Erleada®) em combinação com terapia de privação androgênica (castração medicamentosa ou cirúrgica) é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração (nm-CRPC) (40).

8.2 POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

A dose recomendada de apalutamida (Erleada®) é 240 mg (quatro comprimidos revestidos de 60 mg) administrados via oral uma vez ao dia.

Os pacientes também devem receber um análogo do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) concomitantemente ou devem ter uma orquiectomia bilateral (40).

8.3 PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Após a repetição das doses diárias, a exposição à apalutamida (C_{max} e área sob a curva [ASC]) aumentou de forma proporcional à dose em toda a faixa de doses de 30 a 480 mg. Após a administração de 240 mg, uma vez por dia, o estado de equilíbrio de apalutamida foi alcançado após 4 semanas e a proporção média de acumulação foi aproximadamente 5 vezes em relação a uma dose única. No estado de equilíbrio, os valores médios (CV%) C_{max} e ASC para a apalutamida foram de 6 $\mu\text{g/mL}$ (28%) e 100 $\mu\text{g.h/mL}$ (32%), respectivamente. As flutuações diárias nas concentrações plasmáticas de apalutamida foram baixas, com uma relação média entre de pico até vale de 1,63. Foi observado um aumento na depuração aparente (CL/F) com dose repetida, provavelmente devido à indução do próprio metabolismo da apalutamida (40).

No estado de equilíbrio, os valores médios (CV%) C_{max} e ASC para o principal metabolito ativo, N-desmetilapalutamida, foram de 5,9 $\mu\text{g/mL}$ (18%) e 124 $\mu\text{g.h/mL}$ (19%), respectivamente. N-desmetil-apalutamida é caracterizada por um perfil de concentração plana no tempo no estado de equilíbrio com uma relação média de pico até o vale de 1,27. A proporção média (CV%) do metabolito de ASC/fármaco-mãe para N-desmetil-apalutamida após administração de dose repetida foi de cerca de 1,3 (21%). Com base na exposição sistêmica, a potência relativa e as propriedades farmacocinéticas, a N-desmetil-apalutamida provavelmente contribuiu para a atividade clínica da apalutamida (40).

9. DIRETRIZES DE TRATAMENTO DO NMCRPC

As diretrizes da *American Society of Clinical Oncology* (41), da *American Urological Association* (42), além das NCCN e EAU, apresentam recomendações específicas para o tratamento do nmCRPC, sumarizadas na Tabela 5 (43-46).

As opções de terapia hormonal de segunda linha recomendados, anteriores a publicação dos dados dos estudos PROSPER e SPARTAN, incluíam antiandrogênicos de primeira geração, a retirada do antiandrogênico, o uso de inibidores da síntese de androgênios pela adrenal (como o cetoconazol com ou sem prednisona, corticosteroides, dietilestilbestrol [DES] ou outros estrógenos). Porém, nenhuma dessas estratégias demonstraram ganho de sobrevida em estudos clínicos randomizados (47, 48).

As diretrizes AUA e NCCN de 2018 recomendam apalutamida(Erleada®) ou enzalutamida no tratamento de nmCRPC. A AUA estabelece como tratamento padrão a utilização de apalutamida(Erleada®) ou enzalutamida associado ao ADT para pacientes com alto risco de desenvolvimento de metástase (42). A NCCN recomenda a apalutamida(Erleada®) ou enzalutamida associado ao ADT como categoria 1 de tratamento especialmente se PSADT \leq 10 meses (42, 46).

Tabela 5. Sumário das recomendações das diretrizes para o tratamento do nmCRPC

Diretriz	Câncer de Próstata Resistente à Castração Não Metastático
NCCN 2018 (9)	<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(Erleada®) especialmente se PSADT ≤ 10 meses ▪ Enzalutamida especialmente se PSADT ≤ 10 meses ▪ Outros tratamentos hormonais especialmente se PSADT ≤ 10 meses
AUA 2018 (42)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Padrão de tratamento:</u> evidência grau A- Apalutamida(Erleada®) ou Enzalutamida + ADT em pacientes com nmCRPC de alto risco ▪ <u>Recomendação:</u> evidência grau C - Observação com manutenção do ADT em pacientes com nmCRPC 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 nmCRPC fora do contexto de um estudo clínico
EAU 2017 (45)*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Os pacientes com nmCRPC não devem ser tratados sistemicamente
ASCO 2017 (43)*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Homens que desenvolvem CRPC 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 nmCRPC 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
AUA 2015 (44)*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recomenda-se observação em pacientes com nmCRPC, mantendo ADT ▪ Pode ser oferecido anti-androgênicos de primeira geração (flutamida, bicalutamida ou nilutamida) ou inibidores da síntese de androgênios de primeira geração (cetoconazol + esteroides) em pacientes selecionados e que não aceitam a conduta de observação ▪ Não devem ser oferecidos quimioterapia citotóxica sistêmica ou imunoterapia neste cenário (exceto dentro de protocolo de pesquisa)
ESMO 2015 (49)*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Não há recomendações específicas para o tratamento de nmCRPC
NICE 2014 (50)*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Não há recomendações específicas para o tratamento de nmCRPC

ASCO: *American Society of Clinical Oncology*; AUA: *American Urological Association*; CRPC: câncer de próstata resistente à castração; EAU: *European Association of Urology*; ESMO: *European Society for Medical Oncology*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*; nmCRPC: câncer de próstata resistente à castração e não metastático; * Essas recomendações são anteriores a publicação dos estudos SPARTAN e PROSPER.

9.1 ENZALUTAMIDA

Em estudo clínico de fase III, randomizado, duplo cego e placebo controlado, o qual incluiu 1401 pacientes portadores com nmCRPC, foi avaliada a eficácia do uso de enzalutamida *versus* placebo quanto ao ganho de sobrevida livre de metástase (51). Os pacientes foram estratificados de acordo com o tempo de duplicação do PSA (<6 meses *versus* ≥6 meses) e uso de agentes ósseos tais quais bisfosfonatos e denosumabe (52).

Os pacientes foram randomizados 2:1 para enzalutamida com ADT *versus* placebo com ADT. Houve ganho de sobrevida livre de metástase no braço enzalutamida (36,6 m *versus* 14,7 meses, HR= 0,29; IC 95%: 0,24-0,35; p<0,001). Não foi observada diferença quanto à sobrevida global no momento da publicação, porém esses dados eram imaturos (52).

Os eventos adversos mais frequentemente reportados incluíram fadiga (33 % *versus* 14%), hipertensão (14% *versus* 5%), eventos cardiovasculares maiores (5% *versus* 2%) e alterações do estado mental (5% *versus* 2%) (52).

Assim, dada a demonstração de eficácia e segurança do estudo, a enzalutamida é uma opção terapêutica aprovada para o tratamento dos pacientes com nmCRPC de alto risco (53).

9.2 APALUTAMIDA(ERLEADA®)

Em estudo de fase III, global e multicêntrico, duplo cego e placebo controlado, o qual incluiu 1207 pacientes portadores de nmCRPC de alto risco, foi avaliada a eficácia da apalutamida(Erleada®) quanto ao ganho de sobrevida livre de metástases. Os pacientes foram estratificados de acordo com o tempo para duplicação do PSA (<6 meses *versus* ≥6 meses), uso de agentes ósseos e o acometimento linfonodal pélvico (N0 *versus* N1) (35).

Os pacientes foram randomizados para apalutamida(Erleada®) 240 mg/dia + ADT *versus* placebo + ADT. Após um seguimento mediano de 20,3 meses, houve ganho de sobrevida livre de metástase em relação ao placebo (40,5 meses *versus* 16,2 meses; HR= 0,28; IC 95%: 0,23-0,35; p<0,001).

Os eventos adversos mais frequentemente observados incluíram rash cutâneo (24% *versus* 5,5%), fratura (11% *versus* 6,5%) e hipotireoidismo (8% *versus* 2%).

Baseados nestes dados, a apalutamida (Erleada®) se tornou opção terapêutica para os pacientes portadores de nmCRPC de alto risco.

10. REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

10.1 MÉTODOS

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada a fim de identificar todas as evidências disponíveis provenientes de estudos clínicos randomizados de fase III e revisões sistemáticas da literatura, com ou sem metanálise, de avaliação da eficácia e segurança da apalutamida(Erleada®) no tratamento do câncer de próstata resistente à castração.

10.2 BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura e ampla busca em bases de dados computadorizadas como o LILACS, MEDLINE (*Medlars On Line*) e CENTRAL (*The Cochrane Library*) em 01 de agosto de 2018.

De maneira geral, a estratégia de busca usou descritores e combinações pertinentes com o tema da revisão: *apalutamide* (Tabela 6).

A combinação desses termos forneceu o conjunto de referências que foram consideradas para análise. A busca foi restrita para artigos em humanos e com os seguintes tipos: estudos clínicos randomizados (ECR) e revisões sistemáticas. Não foi restrita a data de busca nem o idioma.

Foram também revisadas todas as referências dos artigos encontrados, a fim de identificar demais estudos relevantes.

Tabela 6. Estratégia PICOS para revisão sistemática da literatura sobre eficácia e segurança da apalutamida(Erleada®) no tratamento do câncer de próstata refratário à castração

População	Portadores de câncer de próstata refratário à castração
Intervenção	Apalutamida
Comparador	Placebo ou outro comparador ativo
Desfecho	Eficácia e segurança
Tipo de estudo	Estudos clínicos randomizados de fase II e III e/ou revisões sistemáticas da literatura com metanálise

10.3 ELEGIBILIDADE

Critérios de inclusão:

- Estudos clínicos randomizados de fase II ou III, estudos de fase III abertos e/ou revisões sistemáticas da literatura com ou sem metanálise;
- Estudos em que a amostra (população de pacientes) seja de portadores de câncer de próstata resistente à castração;
- Estudos que avaliem a eficácia e segurança da apalutamida(Erleada®) ;
- Publicações completas (excluindo *abstracts* e pôsteres apresentados em congressos).

Critérios de Exclusão:

- Estudos pré-clínicos;
- Estudos de fase I;
- Publicações completas ou estudos em andamento, como *abstracts* e pôsteres, apresentados em congressos e/ou aquelas não indexadas às bases de dados descritas nos métodos;
- Artigos de opinião ou revisões não sistemáticas da literatura;
- Estudos transversais;
- Estudos retrospectivos.

10.4 RESULTADOS

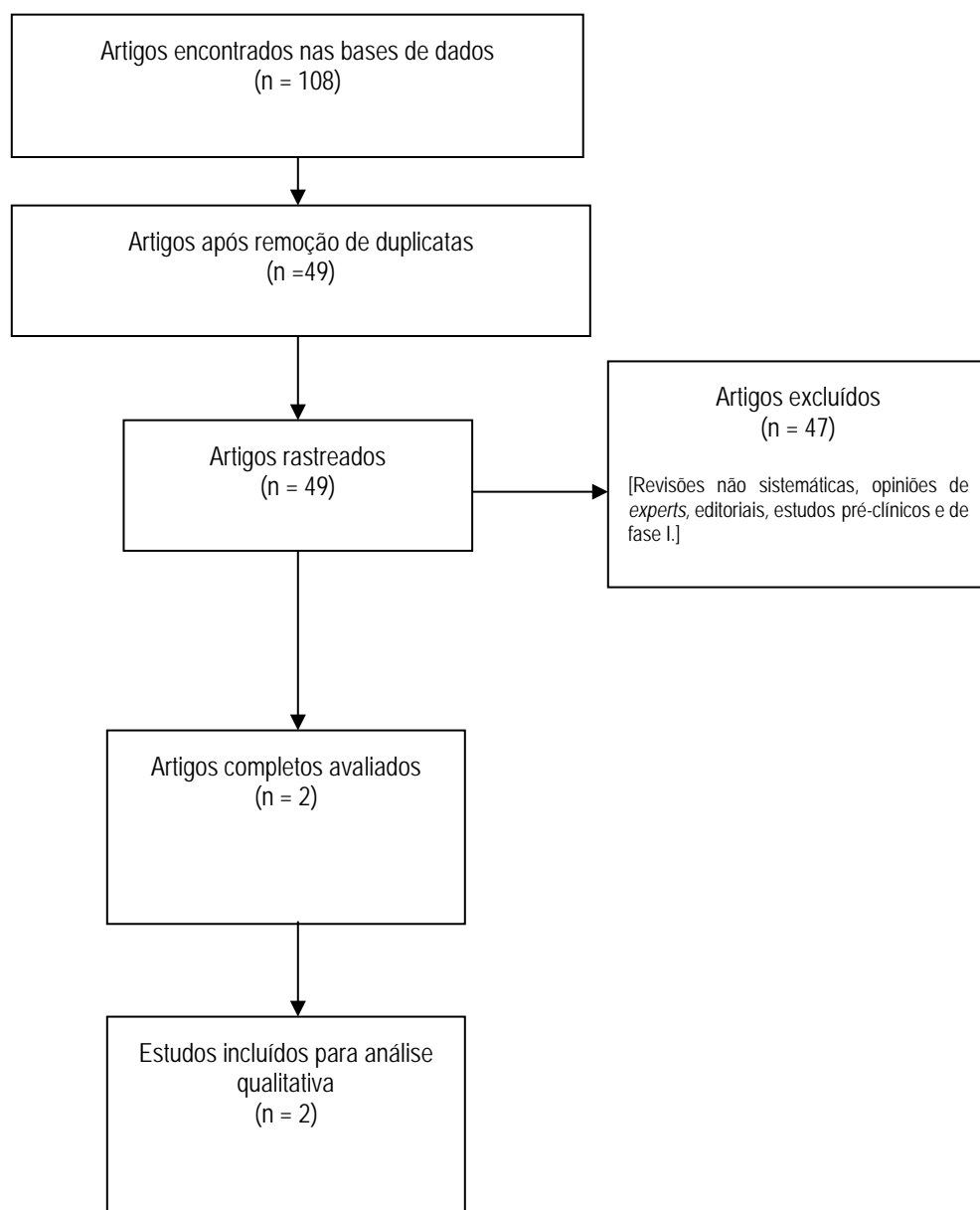
No total, foram identificados 108 estudos nas bases de dados pesquisadas: 29 artigos no LILACS, 44 no MedLine e 35 no CENTRAL. Desses, 59 foram eliminados por tratarem-se de referências duplicadas. Dos 49 artigos restantes que atenderam os critérios de elegibilidade, 47 foram excluídos por serem revisões não sistemáticas da literatura, opiniões de *experts*, editoriais, estudos pré-clínicos e estudos de fase I.

Desta forma, dois artigos foram selecionados para futura análise qualitativa (Tabela 7, Figura 5).

Tabela 7. Artigos Selecionados para Análise Qualitativa

Autor	Título	Referência
Smith <i>et al.</i> , 2016	Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort.	Eur Urol. 2016 Dec;70(6):963-970.
Smith <i>et al.</i> , 2018 (17)	Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer.	N Engl J Med. 2018 Apr 12;378(15):1408-1418

Figura 5. Diagrama do Fluxo de Identificação de Estudos (PRISMA).



Notas: PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*. Adaptado de Moher *et al.* (2010) (54)

10.5 ESTUDOS CLÍNICOS

10.5.1 Smith *et al.*, 2016 (55)

Objetivo

Demonstrar a eficácia e a segurança da apalutamida (ARN-509-001) no tratamento de pacientes portadores de câncer de próstata não metastático e resistente à castração de alto risco (HR nmCRPC).

Métodos

Desenho de estudo

Estudo de fase I/II, multicêntrico e aberto. Os dados do estudo de fase I foram reportados anteriormente. Esta publicação reporta os dados dos pacientes incluídos na coorte de expansão da fase II, com foco nos pacientes portadores de câncer de próstata não metastático e resistente à castração de alto risco (HR nmCRPC).

Os pacientes receberam apalutamida(Erleada®) 240 mg/dia, com uso contínuo até progressão (progressão bioquímica e radiológica ou progressão clínica). Modificações de dose e/ou interrupções temporárias foram permitidas para o manejo de eventos adversos relacionados com a droga.

Desfechos

O desfecho primário foi a resposta do antígeno prostático específico (PSA) em 12 semanas do *Prostate Cancer Working Group 2 criteria* (PCWG2) (56), isto é, a mudança percentual do PSA em relação ao basal na semana 12.

Os desfechos secundários incluíram segurança, tempo até progressão do PSA (TTPP) e sobrevida livre de metástase (SLM). O TTPP foi medido do início do tratamento até aumento $\geq 25\%$ e >2 ng/mL acima do nadir do PSA confirmado após três semanas ou aumento de >2 ng/mL em relação ao basal após 12 semanas, para pacientes que não apresentaram queda do PSA, conforme critério PCWG2. A sobrevida livre de metástase (SLM) foi medida a partir do início do tratamento até o surgimento de lesões detectadas por tomografia computadorizada ou ressonância magnética e avaliáveis baseadas nos critérios RECIST ou mesmo detectadas por cintilografia óssea com 99m tecnécio. Tais imagens foram revisadas por comitê independente central.

A segurança foi acessada durante todo o período de tratamento (do início até 30 dias após a última dose ou resolução de quaisquer eventos adversos relacionados).

População do estudo

Todos os pacientes tinham o diagnóstico confirmado histologicamente ou citologicamente de câncer de próstata e já haviam recebido terapia de deprivação androgênica em associação à castração química (com análogos ou inibidores de GnRH) ou cirúrgica (orquiectomia bilateral). Os pacientes dessa coorte não tinham evidência radiológica de metástases.

Os critérios de elegibilidade incluíam: níveis séricos de testosterona <50 mg/dL nas quatro semanas que antecederiam a inclusão no estudo, *performance status* por ECOG de 0 ou 1, expectativa de vida ≥ 3 meses, intervalo QT corrigido ≤ 450 ms no eletrocardiograma, além de funções orgânicas preservadas. Os pacientes eram considerados de alto risco para metástases à distância, o que foi definido como aqueles com PSA ≥ 8 ng/dL ou tempo para duplicação do PSA ≤ 10 meses.

Foram excluídos pacientes tratados anteriormente com enzalutamida, abiraterona ou cetozonazol e aqueles com histórico de crises convulsivas prévias ou com algum fator que os predispussem a apresentá-las.

Resultados

Pacientes

A coorte de alto risco incluiu 51 pacientes entre novembro de 2011 e junho de 2012. A idade mediana dos pacientes era 71 anos (51-88), e a maioria dos pacientes era caucasianos (92%). A mediana do PSA basal era 10,7 ng/dL; 21 pacientes foram incluídos por apresentarem PSA ≥ 8 ng/dL (41%) e 23 (45%) por apresentarem o tempo para duplicação do PSA de ≤ 10 meses, sendo que sete pacientes (14%) preencheram ambos os critérios. A maioria dos pacientes (80%) havia recebido tratamento prévio com drogas antiandrogênicas de primeira geração, como a bicalutamida, flutamida ou nilutamida. Quatro pacientes foram excluídos da análise de eficácia após a revisão central de imagens concluir que apresentavam lesões metastáticas basais.

Após um seguimento mediano de 28 meses, 18 pacientes (35%) permaneciam no estudo. A maior parte dos pacientes que descontinuaram o tratamento o fizeram devido a progressão da doença (11 de 51; 22%) ou eventos adversos (9 de 51; 18%). A duração mediana do tratamento foi de 26,9 meses (<1 a 37,8 meses).

Desfechos relacionados ao PSA

A mediana de mudança do PSA basal até a semana 12 foi de -85% (variação de -99,9 a 52,2), pelos critérios PCWG2. A mediana máxima de mudança do PSA do basal foi de - 93% (-99,9 a 47,5), o que corresponde a resposta do PSA (queda do PSA $\geq 50\%$ em relação ao basal) na semana 12 de 89% (Figura 6). A resposta máxima do PSA (máxima redução percentual $\geq 50\%$ em relação ao basal) foi reportada em 94% dos pacientes (Figura 7).

Figura 6. **Gráfico de resposta do PSA em relação ao basal.**

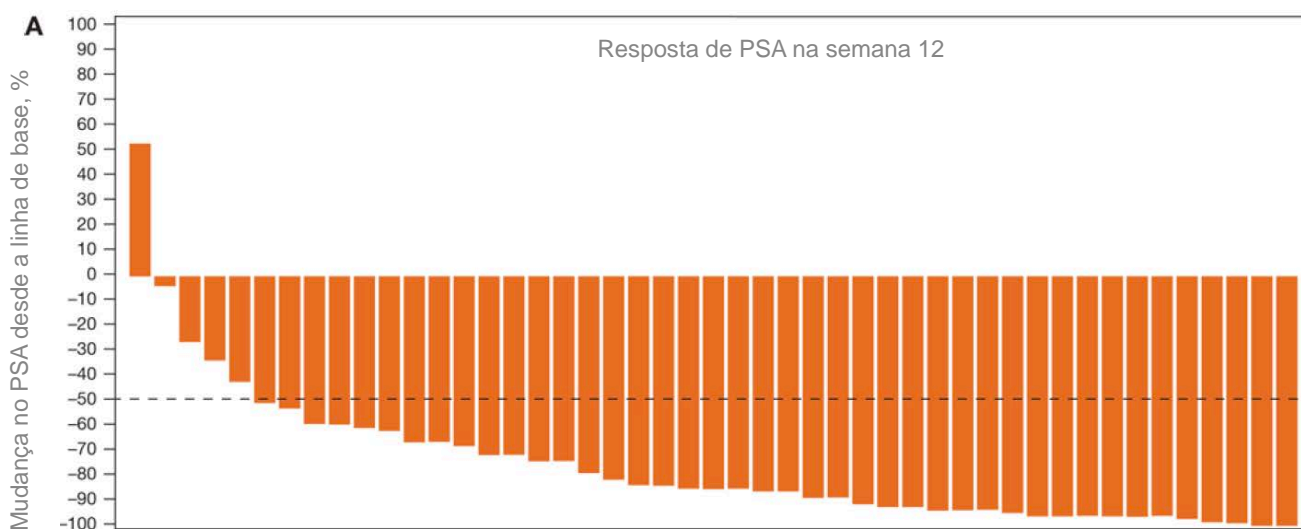
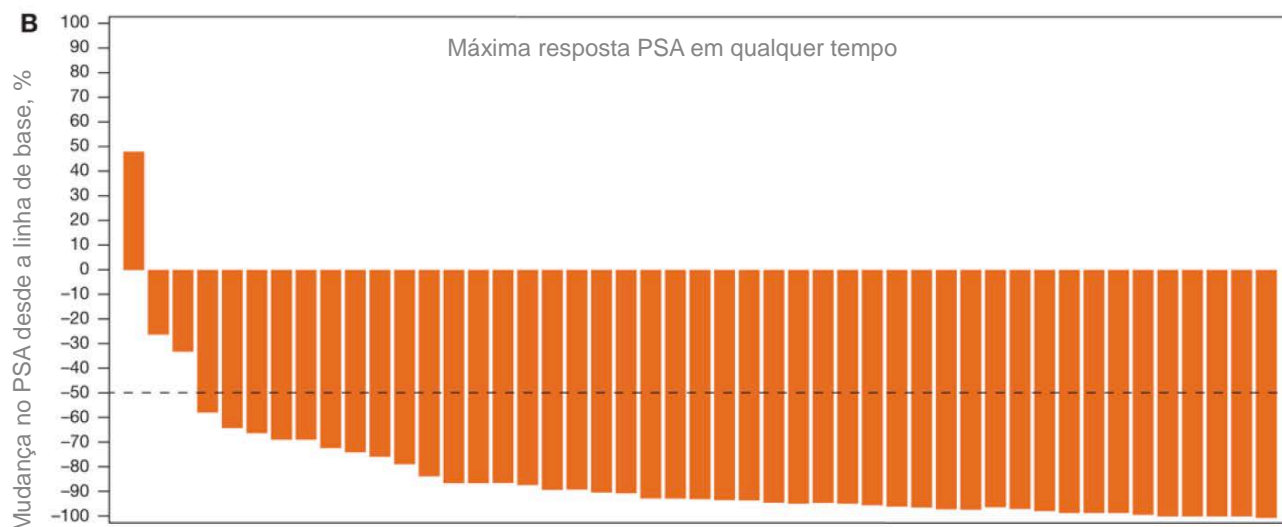


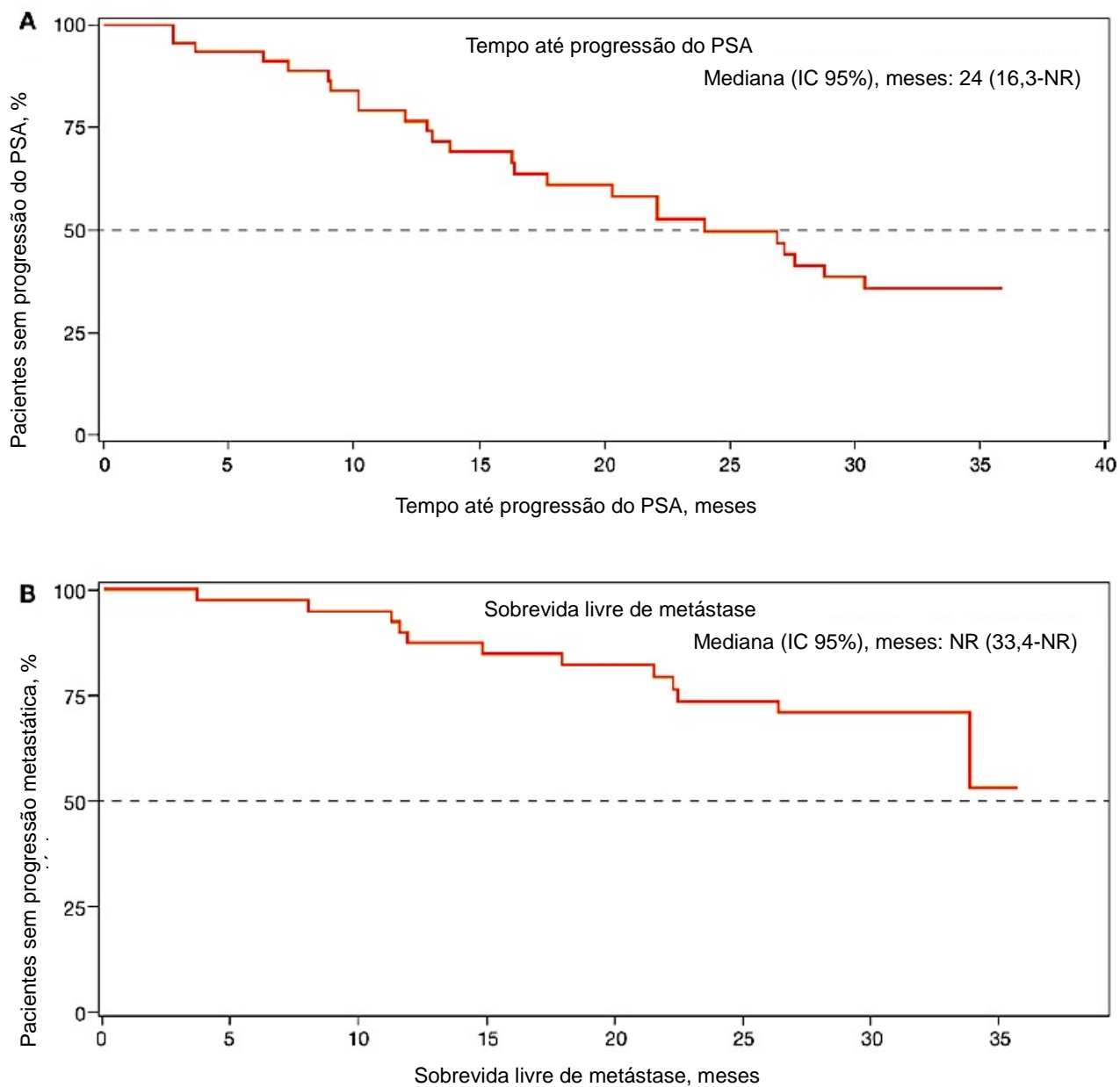
Figura 7. Gráfico de resposta máxima do PSA em relação ao basal.



Desfechos secundários

Dos 47 pacientes portadores de câncer de próstata refratários à castração e não metastáticos de alto risco, 25 progrediram (53%). Com um seguimento mediano de 28 meses, a mediana de tempo até progressão do PSA foi de 24 meses (IC 95%: 16,3 meses até não alcançado), enquanto a mediana de sobrevida livre de metástase não foi alcançada (IC 95%: 33,4 meses até não alcançada) (Figura 8).

Figura 8. Desfechos secundários avaliados. (A) Tempo para progressão do PSA. (B) Sobrevida livre de metástases



Segurança

Os eventos adversos relacionados ao tratamento mais comumente reportados, independente da relação com apalutamida(Erleada®), foram: fadiga (61%), diarreia (43%) e náusea (39%). A maioria destes eventos foi categorizada como de grau 1 ou 2. Os eventos de grau 3 mais frequentemente relatados foram fadiga (n=2; 4%), hipertensão (n=2; 4%) e melanoma maligno (n=2; 4%).

Os eventos adversos mais comuns relacionados à apalutamida(Erleada®) foram fadiga (45%), diarreia (29%) e náusea (25%) e não houve nenhum evento adverso sério. Nenhum evento de convulsão, amnésia ou alteração visual foi reportado. Cefaleia e vertigem foram reportados por sete (14%) e seis (12%) pacientes, respectivamente. Quedas da própria altura de grau 1 ou 2 foram relatadas por cinco pacientes (10%), com um caso resultando em contusão.

Os eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento foram fadiga (n=2; 4%), aderências abdominais, infiltração neoplásica de medula óssea, tumor cerebral, câncer colorretal, inapetência, hipersensibilidade à droga, disfagia, câncer de esôfago, compressão radicular e rash macular (n=1; 2% cada). Os eventos adversos que levaram à reduções de dose foram fadiga (n=2; 4%), engasgos, contusão, rash eritematoso e vômitos (n=1; 2% cada evento).

Discussão

Neste estudo de fase II da apalutamida(Erleada®) foram confirmados os dados de segurança e eficácia da dose de 240 mg/dia nesta coorte de pacientes portadores de HR nmCRPC.

Diferentes formas de avaliar a eficácia foram utilizados, incluindo queda de PSA pelos critérios PCWG2, TTPP e sobrevida livre de metástase (SLM). Com o tratamento com apalutamida(Erleada®), 89% dos pacientes com HR nmCRPC apresentaram queda $\geq 50\%$ do PSA em relação ao basal na semana 12 do estudo, com resposta máxima do PSA observada em 94% dos pacientes incluídos.

A mediana de tempo até progressão do PSA encontrada foi de 24 meses, já a mediana de sobrevida livre de metástase não foi alcançada. Vale ressaltar que o atraso no surgimento de metástases à distância nessa população de alto risco é uma necessidade médica não atendida.

A apalutamida(Erleada®) demonstrou ser segura e bem tolerada. Os eventos adversos mais frequentes foram fadiga, diarreia e náusea, que em sua maioria foram de graus 1 e 2. Não foram relatados eventos adversos sérios ou eventos de crises convulsivas.

10.5.2 Smith et al., 2018 (17) (35)

Objetivo

Avaliar a eficácia da apalutamida(Erleada®) em aumentar a sobrevida livre de metástase em portadores de câncer de próstata refratário à castração não metastático de alto risco, com tempo para duplicação do PSA inferior ou igual a 10 meses.

Métodos

Desenho de estudo

Estudo de fase III, randomizado, multicêntrico, duplo cego e placebo controlado. Os pacientes foram randomizados 2:1 para receber apalutamida(Erleada®) 240 mg/dia ou placebo. Todos os pacientes mantiveram-se sobre terapia de deprivação androgênica.

O estudo foi conduzido em 332 centros de 26 diferentes países da América do Norte, Europa e Ásia.

Desfechos

O desfecho primário foi a sobrevida livre de metástase (SLM), definida como o tempo desde a randomização até a detecção radiológica de metástase à distância (avaliado por comitê cego e independente de revisão central de imagens) ou morte por qualquer causa.

Os desfechos secundários incluíram tempo até metástase (definido como o tempo desde a randomização até a detecção radiológica de lesões a distância com envolvimento ósseo ou de partes moles), sobrevida livre de progressão (definida como o tempo desde a randomização até a primeira detecção por imagem de doença metastática local ou a distância, avaliado por comitê cego e independente de revisão central, ou morte por qualquer causa, o que ocorrer primeiro), tempo até progressão sintomática (definido como o tempo desde a randomização até qualquer evento esquelético, progressão de dor, piora de quaisquer sintomas relacionados à doença de base que levariam ao início de outra terapia anticâncer, ou o tempo até o desenvolvimento de sintomas clinicamente significativos relacionados à progressão tumoral locorregional levando à cirurgia ou radioterapia), sobrevida global e tempo até terapia sistêmica citotóxica.

Foram avaliados desfechos exploratórios: tempo até progressão do PSA, taxa de resposta do PSA, desfechos reportados pelos pacientes e sobrevida livre de progressão secundária. O tempo até

progressão do PSA foi definido como o tempo desde a randomização até a progressão, segundo os critérios PCWG2 (56). A taxa de resposta do PSA foi definida como o percentual de pacientes com declínio do PSA de ao menos 50% em relação ao basal (critério PCWG2) (56). Os desfechos reportados pelos pacientes foram acessados com o questionário validado FACT-P e de qualidade de vida EQ-5D-3L. A sobrevida livre de progressão secundária (PFS2) foi definida como o tempo desde a randomização até progressão de doença detectada pelo investigador (progressão do PSA ou clínica, detecção de metástase à distância radiológica ou qualquer combinação desses) durante o primeiro tratamento subsequente ao estudo ou morte por qualquer causa.

População do estudo

Os pacientes elegíveis eram maiores de 18 anos, com diagnóstico confirmado histologicamente ou citologicamente de câncer de próstata, não metastático, resistente à castração e considerado de alto risco para o desenvolvimento de metástase à distância. O alto risco foi definido como pacientes com tempo de duplicação do PSA ≤ 10 meses durante o uso contínuo de terapia de deprivação androgênica (orquiectomia bilateral ou tratamento com agonistas ou antagonistas análogos de GnRH).

Pacientes com doença metastática e/ou envolvimento linfonodal maior ou igual a N1, avaliados por cintilografia óssea e tomografia computadorizada, pelo TNM foram considerados inelegíveis. Também foi estabelecido como critério de inclusão no estudo o PCWG2, que coloca como critério que o último PSA antes de iniciar a droga do estudo seja > 2 ng/mL.

Resultados

Pacientes

De outubro de 2013 a dezembro de 2015, 1207 pacientes foram randomizados: 806 para o grupo apalutamida(Erleada®) e 401 para o grupo placebo. Seis pacientes randomizados não receberam tratamento do estudo: três do braço apalutamida(Erleada®) e três do braço placebo.

A análise dos dados clínicos foi realizada em maio de 2017, quando a mediana de seguimento era de 20,3 meses; 60,9% dos pacientes do grupo apalutamida(Erleada®) ainda estavam em tratamento enquanto apenas 29,9% dos pacientes do grupo placebo permaneciam.

Os grupos estavam bem balanceados quanto aos dados demográficos e características basais da doença (Tabela 8). A mediana de tempo para duplicação do PSA ao início do estudo foi menor que cinco meses em ambos os grupos.

Tabela 8. Características basais da população do estudo

Característica	Apalutamida (n=806)	Placebo (n=401)
Idade, anos		
Mediana	74	74
Variação	48-94	52-97
Tempo mediano do diagnóstico até randomização, anos	7,95	7,85
Tempo de duplicação do antígeno prostático específico (PSA)		
Mediano, 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 agente poupador de ossos, n (%)		
Sim	82 (10,2)	39 (9,7)
Não	724 (89,8)	387 (90,3)
Classificação de doença nodal local ou regional, n (%)		
N0	673 (83,5)	336 (83,8)
N1	133 (16,5)	65 (16,2)
Tratamento prévio de câncer de próstata		
Prostatectomia ou radioterapia	617 (76,6)	307 (76,6)
Análogo do hormônio liberador de gonadotrofinas	780 (96,8)	387 (96,5)
Agente antiandrogênico de primeira geração	592 (73,4)	290 (72,3)

Desfecho primário

A mediana de sobrevida livre de metástase foi de 40,5 meses no grupo apalutamida(Erleada®) e de 16,2 meses no grupo placebo (HR= 0,28; IC 95%: 0,23-0,35; p<0,001) (Figura 9). O tratamento com apalutamida(Erleada®) foi consistentemente benéfico em todos os subgrupos, em análise pré-especificada, Tabela 9.

Em julho de 2017, o comitê independente de monitoramento dos dados e de segurança recomendou o encerramento do recrutamento e quebra do cegamento do estudo com a oportunidade de oferecer apalutamida(Erleada®) para aqueles randomizados para o grupo placebo, dada a evidência robusta de seu benefício clínico.

Figura 9. Sobrevida livre de metástase.

A

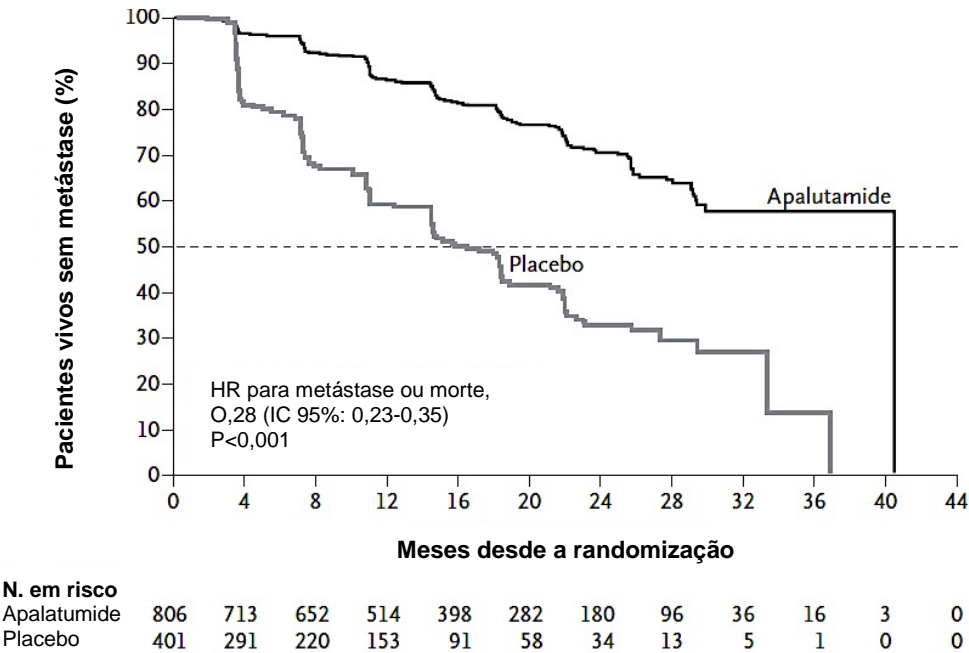


Tabela 9. Análise de subgrupos pré especificada

Subgrupo	Apalutamida	Placebo	HR (IC 95%)
Todos os pacientes	40,5	16,2	0,30 (0,24-0,36)
Idade			
<65 anos	NR	7,3	0,14 (0,08-0,27)
65 a <75 anos	NR	14,6	0,25 (0,18-0,34)
≥75 anos	40,5	18,5	0,42 (0,31-0,46)
Raça			
Branco	40,5	14,6	0,26 (0,21-0,34)
Negro	25,8	36,8	0,63 (0,23-1,72)
Asiático	NR	18,5	0,33 (0,16-0,67)
Outros	30,0	18,4	0,40 (0,24-0,65)
Região			
América do Norte	40,5	15,7	0,30 (0,21-0,42)
Europa	NR	14,8	0,29 (0,22-0,39)
Ásia-Pacífico	NR	18,5	0,30 (0,17-0,54)
N. de terapias hormonais anteriores			
1	NR	16,6	0,34 (0,21-0,53)
≥2	40,5	16,2	0,29 (0,23-0,36)
Performance status ECOG basal			
0	40,5	15,7	0,27 (0,21-0,34)
1	27,8	18,4	0,40 (0,27-0,60)
Nível PSA basal			
Na mediana ou abaixo dela	NR	18,4	0,28 (0,20-0,39)
Acima da mediana	30,0	14,5	0,29 (0,23-0,38)
Tempo de duplicação do PSA			
≤6 meses	40,5	14,6	0,29 (0,23-0,36)
>6 meses	NR	22,8	0,30 (0,20-0,47)
Uso de agentes poupadores de ossos			
Sim	NR	22,0	0,38 (0,19-0,76)
Não	40,5	14,8	0,29 (0,23-0,36)
Classificação de doença nodal local ou regional			
N0	40,5	18,3	0,33 (0,26-0,41)
N1	NR	10,8	0,15 (0,09-0,25)

Desfechos secundários

A apalutamida(Erleada®) foi associada a melhores resultados do que o placebo em todos os desfechos secundários analisados (Tabela 10). Tempo até metástase, sobrevida livre de progressão e tempo até progressão sintomática foram significativamente maiores com apalutamida(Erleada®) ($p < 0,001$ para todas as comparações).

Tabela 10. Desfechos secundários e exploratórios

Desfecho	Apalutamida (n=806)	Placebo (n=401)	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor de p
Desfechos secundários (meses)				
Tempo mediano até metástase	40,5	16,6	0,27 (0,22-0,34)	<0,001
Sobrevida livre de progressão mediana	40,5	14,7	0,29 (0,24-0,36)	<0,001
Tempo mediano até progressão sintomática	NR	NR	0,45 (32-0,63)	<0,001
Sobrevida global mediana	NR	39,0	0,70 (0,47-1,04)	0,07
Tempo mediano até o início da quimioterapia	NR	NR	0,44 (0,29-0,66)	-
Desfechos exploratórios				
Segunda sobrevida livre de progressão mediana (meses)	NR	39,0	0,49 (0,36-0,66)	
Tempo mediano até progressão de PSA (meses)	NR	3,7	0,06 (0,05-0,08)	
Pacientes com resposta PSA (%)	89,7	2,2	40 (21-77) ^a	
Desfechos relatados pelos pacientes*				
Mudança no escore total do FACT-P da linha de base até 29 meses**	-0,99±0,98	- 3,29±1,97	-	
Mudança no escore total do EQ VAS da linha de base até 29 meses***	1,44±0,87	0,26±1,75	-	

* os desfechos relatados pelos pacientes foram calculados com o uso de modelos mistos para medidas repetidas

**Escore para o FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) variaram de 0 a 156, com maiores escores indicando qualidade de vida mais favorável.

***Escore para o EQ VAS (*European Quality of Life* - escala visual analógica) variaram de 0 a 100, com 0 indicando o pior estado de saúde imaginável e 100 o melhor estados de saúde imaginado

^aA comparação para esse desfecho exploratório foi calculada como risco relativo

Desfechos exploratórios

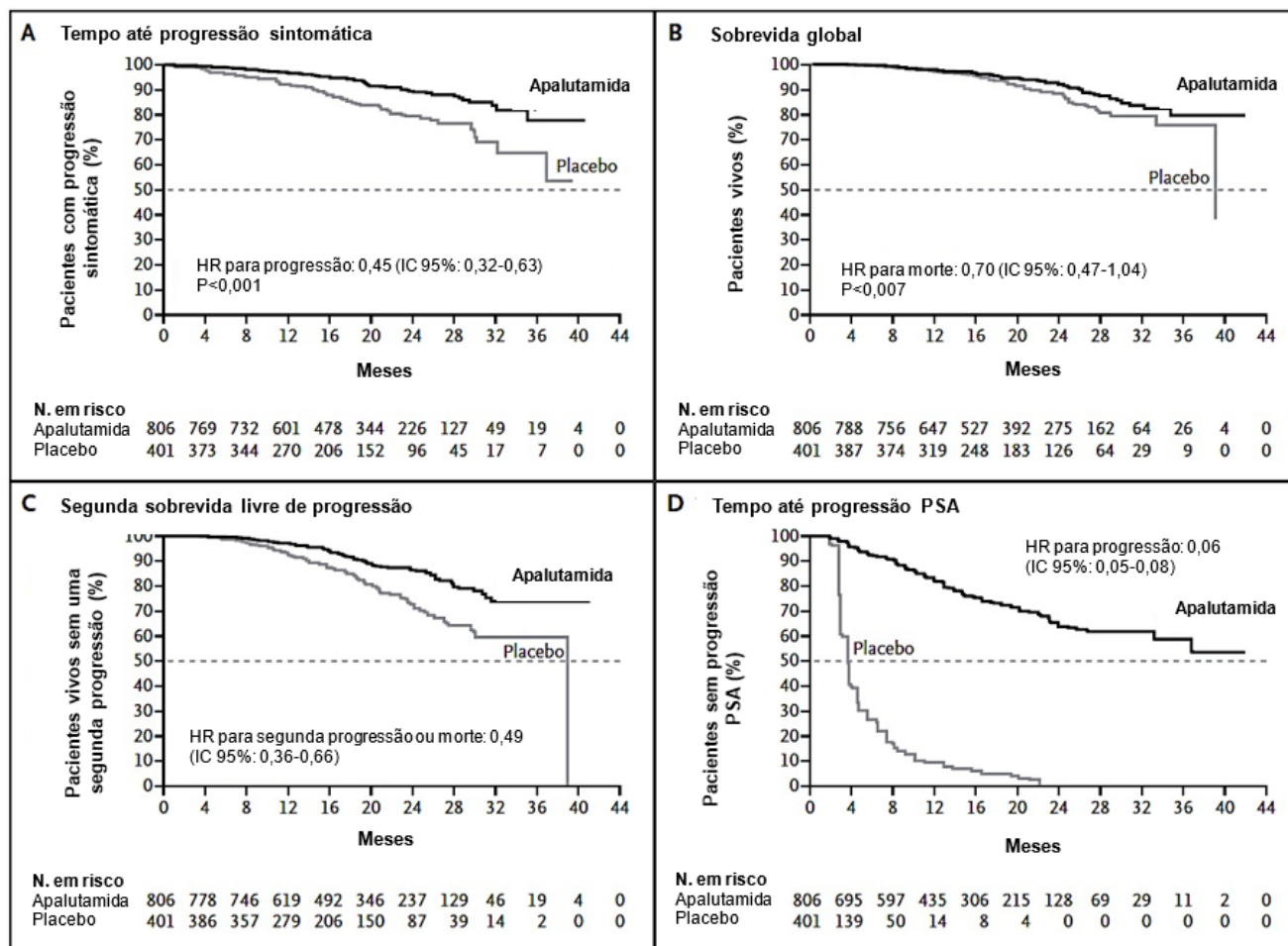
A mediana de tempo até progressão do PSA não foi alcançada com apalutamida(Erleada®) , enquanto com placebo foi de 3,7 meses (HR= -0,06; IC 95%: 0,05-0,08) (Figura 10). Na semana 12, a mediana de declínio do PSA foi de 89,7% no grupo apalutamida(Erleada®); no grupo placebo, houve aumento de 4,2%.

Os desfechos reportados pelos pacientes indicaram que aqueles que receberam apalutamida(Erleada®) em adição à terapia de deprivação androgênica, mantiveram qualidade de vida durante todo o período do estudo, assim como os pacientes do grupo placebo.

Entre aqueles que foram descontinuados do estudo devido à progressão da doença, 52,5% do grupo apalutamida(Erleada®) e 77,8% do grupo placebo receberam tratamento subsequente. O mais frequentemente administrado foi abiraterona com prednisona (em 75,8% do grupo apalutamida(Erleada®) e 74,2% do grupo placebo que receberam tratamento subsequente). A mediana de tempo do diagnóstico de metástase à distância e início do tratamento subsequente foi de

56 dias no grupo apalutamida(Erleada®) e 44 dias no grupo placebo. A sobrevida livre de progressão secundária foi significativamente maior no grupo apalutamida(Erleada®) do que no grupo placebo (HR= 0,49; IC 95%: 0,36-0,66).

Figura 10. Desfechos secundários e exploratórios pré-especificados.



Segurança

Progressão de doença foi a causa de descontinuação de 155 pacientes (19,3%) do grupo apalutamida(Erleada®) e em 210 pacientes (52,8%) do grupo placebo. Eventos adversos levaram à descontinuação do tratamento de 85 pacientes (10,6%) do grupo apalutamida(Erleada®) e em 28 (7,0%) do grupo placebo.

Eventos adversos de graus 3 e 4 foram observados em 45,1% dos pacientes recebendo apalutamida(Erleada®) e em 34,2% recebendo placebo. A taxa de eventos adversos sérios foi similar entre os grupos apalutamida(Erleada®) e placebo (24,8% e 23,1%, respectivamente). Foram a óbito 10 pacientes do grupo apalutamida(Erleada®) (infarto do miocárdio, infarto agudo do miocárdio, parada cardiorrespiratória, hemorragia cerebral, disfunção de múltiplos órgãos e pneumonia como causas de morte, um paciente cada; e câncer de próstata e sepse, dois pacientes cada) e um paciente do grupo placebo (parada cardiorrespiratória).

Os eventos adversos que foram considerados relacionados ao tratamento pelos investigadores ocorreram com maior frequência no grupo apalutamida(Erleada®) do que no grupo placebo. Os mais comumente reportados foram fadiga (30,4% *versus* 21,1%), rash cutâneo (23,8% *versus* 5,5%), quedas (15,6% *versus* 9,0%), fraturas (11,7% *versus* 6,5%), hipotireoidismo (8,1% *versus* 2,0%) e convulsões (0,2% *versus* 0%). Referente aos eventos adversos, vale a pena ressaltar que a terapia de privação de andrógenos (ADT) está associada à diminuição da densidade mineral óssea e ao maior risco para fraturas clínicas. A adição de apalutamida parece aumentar o risco de fratura em homens que receberam terapia de privação de andrógenos por longos períodos e os pacientes do braço de apalutamida foram acompanhados mensalmente por mais tempo. Dentre os eventos registrados, as fraturas de costela foram mais frequentes (não associadas a quedas).

No grupo apalutamida(Erleada®), 7,0% dos pacientes retiraram o consentimento do estudo, enquanto no grupo placebo, 10% o fizeram.

Discussão

Neste estudo de fase III, global, multicêntrico, randomizado, duplo cego e placebo controlado, que incluiu 1207 pacientes portadores de câncer de próstata resistente à castração não metastático e de alto risco, o risco de metástases ou morte foi 72% menor com apalutamida(Erleada®) do que com placebo, com sobrevida livre de metástases superior a dois anos (40,5 meses grupo apalutamida(Erleada®) *versus* 16,2 meses no grupo placebo). Esse benefício foi observado em todos

os subgrupos avaliados em análise pré-planejada, incluindo todas as faixas etárias, aqueles com tempo para duplicação do PSA mais curto e aqueles com doença linfonodal.

Tempo até metástase, sobrevida livre de progressão e tempo até progressão sintomática foi significativamente maior com apalutamida(Erleada®) do que com placebo. Sobrevida global, tempo para início de quimioterapia citotóxica e sobrevida livre de progressão secundária foram também maiores com apalutamida(Erleada®), dados adicionais que suportam o benefício clínico evidente da apalutamida(Erleada®) nesse cenário.

A causa mais frequente de descontinuação foi progressão de doença, sendo que a taxa de eventos adversos que levaram à descontinuação foi inferior a 11%. A maioria dos eventos adversos observados foram categorizados como de graus 1 e 2, reiterando o bom perfil de toxicidade da apalutamida(Erleada®).

10.6 ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA

10.6.1 Métodos

Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados MEDLINE e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Scientific Presentations Database* para encontrar estudos de avaliação econômica de apalutamida (Erleada®) no tratamento de CPRC não metastático. A busca por relatórios de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) foi realizada nas seguintes agências internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence* (57), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (58) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (59) e *Institute for Clinical and Economic Review* (56).

10.6.2 Resultados

Tanto no Medline quanto na BVS, não foram encontrados estudos de avaliação econômica em saúde na integra da apalutamida no tratamento de CPRC não metastático.

Em relação aos relatórios das agências internacionais de ATS, estão disponíveis apenas as análises do CADTH, no Canadá e do ICER, nos Estados Unidos. No Reino Unido, o pedido de avaliação da apalutamida (Erleada®) pelo NICE data de 13 de fevereiro de 2018, com o número de processo STA 2018 ID 1174. O período previsto de consulta é até 16 de outubro de 2019. Enquanto na Austrália, não foi encontrada referência à análise da apalutamida (Erleada®) pelo PBAC.

CADTH

No Canadá, a apalutamida (Erleada®) foi submetida ao CADTH em 16 de abril de 2018, com o número de projeto pCODR 10133. A estrutura do modelo econômico considerou três estados de saúde: sobrevida livre de metástase, progressão para metástase e morte.

Em novembro de 2018, foi publicado o parecer final do comitê de especialistas, o qual recomenda o reembolso de apalutamida condicionado a melhora na razão de custo-efetividade, com base na revisão do preço submetido. De acordo com o comitê de especialistas, a recomendação foi feita por estarem convencidos de que há benefícios clínicos no tratamento com apalutamida + ADT quando comparado ao tratamento apenas com ADT, baseados na melhora estatisticamente significativa e clinicamente relevante da SLM, no benefício no tempo para progressão sintomática, no perfil de tolerabilidade gerenciável, no não detrimento da qualidade de vida do paciente e pela necessidade de opções de tratamento para essa população, que tem alto risco de desenvolver metástases. Reforçam estarem também convencidos de que os benefícios descritos acima estão em linha com os valores dos pacientes. (58) O comitê também salientou que para avaliação do impacto orçamentário, cada jurisdição deverá considerar na implantação fatores como: adesão, que pacientes podem ser elegíveis para receber apalutamida durante uma parte do ano antes de progredirem para doença metastática (excluir da análise o número de pacientes que se tornaram inelegíveis em determinado ano pode subestimar o impacto orçamentário) e ainda que com a possibilidade de técnicas diagnósticas avançadas no futuro, o número de diagnóstico “verdadeiro” não metastático pode diminuir, reduzindo também o número de pacientes elegíveis a apalutamida.

Institute for Clinical and Economic Review (ICER)

Nos Estados Unidos, o ICER publicou em 4 de outubro de 2018, parecer sobre a avaliação das drogas anti-androgênicas para populações de alto risco, incluindo a apalutamida (Erleada®), a enzalutamida e a abiraterona. Dentre os principais achados, o comitê observou que tanto apalutamida quanto enzalutamida fornecem substancial benefício em saúde, quando comparado a ADT sozinho. Em relação à apalutamida, o comitê salienta que o tratamento está relacionado a atrasos estatisticamente significativos na progressão da doença e embora os dados de sobrevida global ainda não estejam maduros, as análises intermediárias indicam uma tendência de melhora da sobrevida.

Ainda, a apalutamida prolongou o tempo para a progressão sintomática e melhorou a SLM média em mais de dois anos (24,3 meses) em relação ao comparador, além de ser bem tolerada.

Uma análise econômica também foi conduzida pelo comitê e considerou os preços locais, demonstrando que, além dos benefícios clínicos, apalutamida (USD 68.000/QALY) e enzalutamida (USD 84.000/QALY) também se encontram dentro dos limites aceitos de custo-efetividade de USD 50.000 a USD 150.000 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) quando comparado a ADT sozinho até a progressão para mCRPC.

ISPOR - International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research

Dois abstracts relacionados a apalutamida foram encontrados na base de dados da ISPOR, ambos apresentados em novembro de 2018 no congresso europeu. O primeiro desenvolvido por Zhou e Han comparou a apalutamida (Erleada®) com placebo em primeira linha e, após progressão, consideraram o tratamento em segunda linha com abiraterona e prednisona, enzalutamida, docetaxel e sipuleucel-T. O tipo de modelagem utilizado foi a modelagem Markov, provavelmente coorte, e contemplando três estados de saúde: doença estável, doença progredida e morte. Desfechos de eficácia foram obtidos a partir do estudo SPARTAN, e dados de qualidade de vida e custos foram obtidos de outros estudos na literatura e dados de reembolso do governo, não detalhados na publicação. (59) Foram descritos apenas os resultados da comparação de apalutamida ao que os autores chamaram de “não tratamento”, obtendo valores de USD 161.000/QALY (average cost-effectiveness ratio) e USD 680.000 (incremental cost-effectiveness ratio). Tais valores diferem significativamente dos resultados para a mesma perspectiva conduzida pelo instituto ICER, porém uma vez que o estudo se encontra disponível apenas sob a forma de abstract, a validação da metodologia e resultados é muito limitada (59).

O segundo abstract foi conduzido por Chowdhury e colaboradores que desenvolveram uma comparação indireta (MAIC – Matched-adjusted indirect comparison) entre os resultados dos estudos com apalutamida (SPARTAN) e enzalutamida (PROSPER) em pacientes nmCRPC. Os resultados encontrados através da comparação indireta não apresentaram diferença estatística entre apalutamida vs enzalutamida para os desfechos avaliados (SLM e SG). Embora sem diferença estatística, os autores observaram que a probabilidade de apalutamida ser mais eficaz em ambos os desfechos foi maior do que enzalutamida, SLM (70,1%) e SG (83,3%). Sugerindo que há uma

tendência de que os pacientes com nmCRPC tratados com apalutamida se beneficiaram de uma SLM e SG mais favoráveis em comparação aos tratados com a enzalutamida. Novos estudos devem ser conduzidos para validar os resultados encontrados(60).

11.REFERÊNCIAS

1. Gomes R, Rebello LEFdS, Araújo FCd, Nascimento EFd. A prevenção do câncer de próstata: uma revisão da literatura. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2008;13:235-46.
2. al. MVSe. Câncer da próstata resistente à castração (CPRC). 2011.
3. Globocan. Prostate Cancer - Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 2012 [Available from: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/prostate-new.asp>].
4. INCA. Estimativa 2018 - Incidência de Câncer no Brasil. 2018.
5. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *European urology*. 2018;73(4):560-9.
6. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European urology*. 2016;70(1):106-19.
7. Duprat JP, Landman G, Salvajoli JV, Brechtbühl ER. A review of the epidemiology and treatment of Merkel cell carcinoma. *Clinics*. 2011;66:1817-23.
8. Epstein J. A NEW CONTEMPORARY PROSTATE CANCER GRADING SYSTEM. 2013.
9. National Comprehensive Cancer Network NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guideline®) Prostate Cancer. Version 4.2018 2018 [Available from: <https://www.nccn.org>].
10. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schoffski P, Blay JY, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(4):415-23.
11. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European urology*. 2014;65(2):467-79.
12. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(13):2918-25.
13. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(30):3800-6.

14. Aly M, Hashim M, Heeg B, Liwing J, Eloranta S, Pettersson A, et al. Time-to-event outcomes in men with non-metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. A systematic literature review and pooling of individual participant data. *Eur Urol Focus*. 2018 Apr 4. pii: S2405-4569(18)30088-9. doi: 10.1016/j.euf.2018.03.010.
15. Saad F 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. *The Journal of Urology*, 199(4S), p. e229
16. 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. *The Canadian journal of urology*. 2015;22(4):7858-64.
17. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018.
18. 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. *Human pathology*. 2000;31(5):578-83.
19. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(11):879-82.
20. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer*. 1997;80(8 Suppl):1588-94.
21. Howard LE, De Hoedt AM, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, et al. Do skeletal-related events predict overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer? *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2016.
22. Nguyen-Nielsen M, Liede A, Maegbaek ML, Borre M, Harving N, Hernandez RK, et al. Survival and PSA-markers for mortality and metastasis in nonmetastatic prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Cancer epidemiology*. 2015;39(4):623-32.
23. Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(10):2077-85.
24. Nelson JB, editor *Development and Features of Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer* 2011.
25. Nelson JB, Love W, Chin JL, Saad F, Schulman CC, Sleep DJ, et al. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer*. 2008;113(9):2478-87.

26. Heidenreich A, Pfister D, Merseburger A, Bartsch G. Castration-resistant prostate cancer: where we stand in 2013 and what urologists should know. *European urology*. 2013;64(2):260-5.
27. Li TT, Shore ND, Mehra M, Todd MB, Saadi R, Leblay G, et al. Impact of subsequent metastases on costs and medical resource use for prostate cancer patients initially diagnosed with localized disease. *Cancer*. 2017;123(18):3591-601.
28. Asano EW KH, Del Aguila MC, Navarro S, Fernandes RA. Câncer de próstata com metástase óssea: impacto econômico para o Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. *Bras Econ Saúde*;10(2): 157-164. 2018.
29. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with nonmetastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *The Journal of urology*. 2000;163(6):1743-6.
30. 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*. 2017;10(5):567-78.
31. Burbridge C, et al. Qualitative Study to Understand the Emotional Response to a Metastatic Diagnosis in Castration-Resistant Prostate Cancer. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.30_suppl.201 *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 30_suppl (October 20 2018) 201-201.
32. 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. *Clinical therapeutics*. 2017;39(4):723-37.
33. Tombal B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23 Suppl 10:x251-8.
34. Schnadig ID, Beer TM. Optimal timing of chemotherapy in androgen independent prostate cancer. *Urologic oncology*. 2009;27(1):97-100.
35. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1408-18.
36. Burbridge C, et al. Qualitative Study to Understand the Emotional Response to a Metastatic Diagnosis in Castration-Resistant Prostate Cancer. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.30_suppl.201 *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 30_suppl (October 20 2018) 201-201.
37. 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. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2009;16(5):522-5.

38. DePuy V, Anstrom KJ, Castel LD, Schulman KA, Weinfurt KP, Saad F. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2007;15(7):869-76.
39. Rosenfeld B, Roth AJ, Gandhi S, Penson D. Differences in health-related quality of life of prostate cancer patients based on stage of cancer. *Psycho-Oncology*. 2004;13(11):800-7.
40. ERLEADA(apalutamida) - Bula do Medicamento. 2018.
41. Rodrigues CA, Goncalves MV, Ikoma MR, Lorand-Metze I, Pereira AD, Farias DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2016;38(4):346-57.
42. Lowrance WT, Murad MH, Oh WK, et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2018. *J Urol*. 2018 Dec;200(6):1264-1272.
43. Virgo KS, E. B, Loblaw AD, T.K. O, Rumble BR, Carducci MA, et al. Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naïve, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(17):1952-64.
44. American Urological Association AUA. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline. 2015.
45. European Association of Urology EAU. Guidelines on Prostate Cancer. 2017.
46. National Comprehensive Cancer Network NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guideline®) Prostate Cancer. Version 1. 2018 14 February.
47. 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). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(6):1025-33.
48. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(18):3705-12.
49. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26 Suppl 5:v69-77.
50. National Institute for Health and Care Excellence NICE. Prostate cancer: diagnosis and treatment. Clinical guideline (CG175). 2014 January 2014.

51. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Demirhan E, et al. PROSPER: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Enzalutamide in Men With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Poster from ASCO GU 2018. ASCO GU; 8-10 February; San Francisco, USA2018.
52. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(26):2465-74.
53. Astellas FB. Bula do Medicamento - XTANDI (enzalutamida). 2016.
54. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *International journal of surgery (London, England)*. 2010;8(5):336-41.
55. Smith MR, Antonarakis ES, Ryan CJ, Berry WR, Shore ND, Liu G, et al. Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort. *European urology*. 2016;70(6):963-70.
56. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(7):1148-59.
57. NICE. Cladribine tablets for treating relapsing–remitting multiple sclerosis. Technology appraisal guidance. In: Excellence NIHaC, editor. Published on 6 December 20172017.
58. CADTH. Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report . Apalutamide (Erleada) for Castration-Resistant Prostate Cancer. 2018.
59. PBAC. Public Summary Document - PBAC Meeting 2014.
60. Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik B, Uemura H, Joniau S, Pilon D, et al. PCN37-Matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of apalutamide and enzalutamide in the treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Value in Health*. 2018;21:S20-S1.