

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## ERLEADA (APALUTAMIDA)

*Homens adultos para o tratamento de cancro da próstata metastático hormonosensível (CPmHS)  
em combinação com terapia de privação androgénica (ADT)*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

22/03/2022

---

Erleada (apalutamida)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 16/03/2022

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Apalutamida

**Nome do medicamento:** Erleada

**Apresentação(ões):** 112 unidades, comprimido revestido por película, 60 mg, 5765631

**Titular da AIM:** Janssen-Cilag International N.V.

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** o tratamento de cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) em combinação com terapia de privação androgénica (ADT) em homens adultos

### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Erleada (apalutamida) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) em combinação com terapia de privação androgénica (ADT).

Face aos comparadores (ADT e ADT+Docetaxel) o medicamento foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado (VTA) não quantificável.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Erleada (Apalutamida) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro da próstata é o tumor mais frequentemente diagnosticado no homem e representa a terceira causa de morte por cancro nos países desenvolvidos.

Na apresentação o carcinoma da próstata pode estar localizado, ter expressão loco-regional ou à distância. O rastreio oportunístico com PSA tem aumentado a proporção de diagnósticos em fases mais precoces, mas cerca de 15% a 30% dos casos apresentam-se como doença metastática. A indicação em avaliação aplica-se ao subgrupo de doentes com doença metastática hormonossensível.

O cancro da próstata atinge homens em idades mais avançadas. O carcinoma da próstata metastático continua a ser um problema, pelo número de homens afetados e pelo impacto na sua qualidade de vida. O osso é a principal localização metastática do cancro da próstata. As metástases ósseas podem causar dor, limitação funcional e hipercalcemia. Em casos pouco frequentes, mas graves pela morbidade que acarretam, podem verificar-se fraturas patológicas ou compressão medular.

O peso da doença na sociedade é limitado por atingir homens na sua maioria aposentados ou pré-aposentados. Esse peso reflete-se também nos cuidadores do doente e nos recursos que se torna necessário mobilizar. Embora inicialmente a doença possa ser assintomática, os doentes acabam por desenvolver complicações ligadas com a metastização óssea. A dor é a manifestação mais frequente. A dor crónica não controlada tem um impacto relevante na qualidade de vida do doente e da sua família.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

No carcinoma da próstata metastático a abordagem clínica é dependente da resposta ao tratamento hormonal. A redução da produção testicular de testosterona é a principal abordagem terapêutica. Na maioria dos casos, esta é conseguida pela manipulação farmacológica do eixo hipotálamo-hipofisário por intermédio de análogos ou antagonistas da LHRH. O desenvolvimento de resistência à castração é um marcador de agravamento de doença, com efeito pejorativo sobre o prognóstico.

A mediana de sobrevivência de doentes com carcinoma da próstata metastático recém diagnosticado e sem tratamento hormonal prévio é variável (13 a 75 meses) e depende da presença de fatores prognósticos de alto risco como PSA elevado ao diagnóstico, *Score* de Gleason alto, grande volume tumoral, presença de sintomas ósseos ou metastização visceral.

A apalutamida é um inibidor dos recetores de androgéneo, que evita a translocação nuclear do recetor de androgéneo, inibe a ligação ao DNA, impede a transcrição mediada pelo recetor nuclear, e é desprovido de atividade agonista do recetor. A sua atividade anti-tumoral assenta na diminuição da proliferação celular e na apoptose celular.

O carcinoma prostático sensível aos androgénios responde ao tratamento que reduz os níveis de androgénios. As terapêuticas de privação androgénica, como o tratamento com análogos da LHRH ou orquiectomia diminuem a produção androgénica nos testículos, mas não afetam a produção androgénica nas glândulas suprarrenais ou no tumor.

A terapêutica de privação androgénica (TPA) é a base do tratamento sistémico do carcinoma da próstata metastático não previamente tratado.

Nos doentes que preenchem os critérios da indicação em avaliação – tratamento do cancro da próstata metastático, sensível a hormonas (CPmSH), em combinação com terapêutica de privação androgénica (TPA) – desde a publicação dos estudos CHAARTED e STAMPEDE que a associação de TPA com docetaxel tem constituído o regime *standard* utilizado na prática clínica.

Para efeitos da avaliação neste procedimento consideraram-se equivalentes todos os análogos ou antagonistas da LHRH aprovados e comparticipados em Portugal, com a ressalva da maior comodidade posológica para formulações de libertação prolongada com intervalos de administração mais longos. A

Erleada (apalutamida)

TPA é idêntica para o medicamento em avaliação e para o comparador. A orquiectomia bilateral é pouco utilizada por má aceitação do doente.

No contexto de doença metastática evidente, o tratamento deve ser imediato e não diferido, o que é suportado por uma redução significativa da mortalidade específica.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela I - Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Indicação	Comparador
Homens adultos para o tratamento de cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) em combinação com terapia de privação androgénica (ADT)	Docetaxel em combinação com terapêutica de privação androgénica  Terapêutica de privação androgénica

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela II - Medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	Crítico
Qualidade de vida	Crítico
Tempo até à resistência à castração	Importante
Tempo até à progressão da dor	Importante
Tempo até próximo evento ósseo sintomático	Crítico
Tempo para a progressão do PSA	Importante
Sobrevivência livre de progressão imagiológica	Importante
Taxa de reações adversas graus 3 e 4	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	Crítico
Número de eventos adversos	Importante
Toxicidades atendendo ao grau e duração	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Evidência comparativa direta de apalutamida + ADT versus placebo + ADT - Estudo TITAN

Foram analisados os resultados do estudo TITAN com a data de *cut-off* a 23 de novembro de 2018.

O *cut-off* clínico para o CSR providenciou dados para a análise de rPFS e primeira análise interina de OS. Após a revisão de dados o IDMC concordou em quebrar a ocultação e permitir que os indivíduos randomizados para placebo pudessem ter a opção de *crossover* para o braço de apalutamida.

#### Tipologia do estudo

O estudo TITAN é um ensaio clínico de fase 3 multicêntrico, aleatorizado, controlado contra placebo, em dupla ocultação, que comparou o tratamento com apalutamida e terapêutica de privação androgénica (ADT) *versus* ADT e placebo em doentes com cancro de próstata metastizado hormonossensível. O estudo foi efetuado em 23 países (260 centros).

#### Desenho do estudo

A população do estudo consistiu em homens adultos com o diagnóstico de adenocarcinoma da próstata metastizado. Os doentes apresentavam doença metastática documentada com pelo menos 1 lesão na cintigrafia óssea Tecnécio -99m. O estudo foi desenhado para incluir 1000 doentes. O estudo incluiu uma fase de *screening* com a duração de 28 dias antes da randomização para estabelecer a elegibilidade. No total, 1052 doentes foram randomizados para tratamento, numa aleatorização de 1:1 para receberem apalutamida + ADT (525) e placebo + ADT (527) e que constituem a população *intent-to-treat* do estudo. A aleatorização foi estratificada de acordo com escala de *Gleason* ao diagnóstico ( $\leq 7$  versus  $> 7$ ), utilização prévia de quimioterapia (docetaxel) e região (América do Norte versus União Europeia versus outros países). Um doente foi randomizado para o braço apalutamida + ADT e desistiu do consentimento previamente ao início do tratamento, resultando em 1051 doentes para a avaliação de segurança.

A terapêutica de privação androgénica teria de ser iniciada  $\geq 14$  dias antes da randomização. Todos os doentes não submetidos previamente a castração cirúrgica mantiveram terapêutica com ADT. A seleção de ADT foi feita com base na escolha do investigador, sendo a dose de acordo com a indicação para o respetivo fármaco.

O tratamento era mantido até progressão de doença ou toxicidade inaceitável, durante ciclos de 28 dias.

Foram permitidas interrupções de dose de apalutamida em situações de toxicidade/efeitos adversos grau  $\geq 3$  ou  $\geq 2$  no caso de *rash* cutâneo, bem como redução de dose de apalutamida para 180 mg ou 120 mg no caso de ocorrência de eventos adversos grau  $\geq 3$  ou *rash* cutâneo grau  $\geq 2$  (ou grau 1 sintomático).

A avaliação de eficácia, nomeadamente de resposta tumoral, foi definida pelos critérios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST 1.1) modificado de acordo com critérios do *Prostate Cancer Working Group 2* (PCWG2), específico para esta população.

- Avaliações radiológicas (TC ou RMN- tórax abdómen e pélvis; e cintigrafia óssea tecnécio 99m) na linha de base (fase de *screening* até cerca de 6 semanas prévias à randomização), no início do ciclo 3 (semana 8), ciclo 5 (semana 16) e a partir daí, a cada 4 ciclos (16 semanas).
- Determinação de Antígeno Específico da Próstata (PSA) sérico, de acordo com critérios PCWG2.
- Determinação de eventos ósseos (fratura patológica, compressão medular, radioterapia ou cirurgia óssea).
- Progressão de dor óssea.

## Critérios de inclusão e exclusão

### Critérios de inclusão (necessidade de satisfazer todos os critérios)

- Diagnóstico de adenocarcinoma da próstata
- Doença metastática confirmada com pelo menos 1 lesão óssea na cintigrafia óssea tecnécio-99m. Os doentes com apenas uma lesão óssea, esta deve ser confirmada por tomografia axial computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RMN).



- Terapêutica de privação de androgénios (médica ou castração cirúrgica) deve iniciar-se  $\geq 14$  dias prévios à randomização. Para os doentes que iniciaram agonistas GnRH  $\leq 28$  dias prévios à randomização é condição que devem tomar terapêutica anti androgénica de 1ª geração  $\geq 14$  dias antes da randomização.
- *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* ECOG PS grau 0 ou 1
- Doentes que receberam docetaxel previamente devem ter recebido no máximo, um total de 6 ciclos e com a última administração  $\leq 2$  meses previamente à randomização, com manutenção de doença estável ou melhor resposta, por avaliação radiológica e PSA, prévias à randomização.
- Outros tratamentos prévios permitidos para doença metastática: Radioterapia ou cirurgia; radioterapia para lesões metastáticas realizadas previamente à randomização;  $\leq 6$  meses de terapêutica com ADT remitados tratamentos para cancro de próstata localizado (todos os tratamentos realizados  $\geq 1$  ano):  $\leq 3$  anos de ADT no total; Radioterapia, prostatectomia, linfadenectomia e terapêutica sistémica.

Critérios de exclusão (necessidade de satisfazer pelo menos um critério):

- Metastização cerebral
- Metastização exclusivamente ganglionar
- Metastização visceral (por ex.: fígado e pulmão) como única localização de metástases.
- Tratamento prévio com outras terapêuticas anti-androgénio de nova geração (ex.: enzalutamida), inibidores CYP 17 (ex: acetato de abiraterona), imunoterapia (ex.: sipuleucel-T), agentes radiofarmacêuticos não incluídos nos critérios de inclusão.
- Tratamento com bisfosfonatos ou denosumab para doença óssea metastática  $\leq 28$  dias prévios à randomização.
- Confirmação histológica de carcinoma neuroendócrino, ductal ou pequenas células.
- Outro tumor maligno  $\leq 5$  anos prévios à randomização com a exceção para carcinoma basocelular e neoplasia da bexiga superficial não invasiva.
- História conhecidas de convulsões ou medicação habitual contendo fármacos que baixem o limiar para a convulsão.

## Objetivos / Variáveis de estudo

O objetivo primário era determinar se a associação de apalutamida à terapêutica de privação androgénica permitiria ganhos em termos de sobrevivência global (SG) ou sobrevivência livre de progressão radiológica (rSLP) em doentes com cancro de próstata metastizado hormonossensível.

O estudo teve duas variáveis primárias: a sobrevivência livre de progressão radiológica (rSLP) e a sobrevivência Global (SG).

- A sobrevivência livre de progressão radiológica era avaliada pelo investigador e foi definida como progressão de lesão de tecidos moles por critérios RECIST e/ou progressão de lesões ósseas por cintigrafia Tc99m (definindo-se por progressão o aparecimento de  $\geq 2$  lesões ao 3º ciclo comparativamente com *baseline* ou  $\geq 2$  lesões em cintigrafia posterior comparativamente à realizada ao 3º ciclo).
- A sobrevivência Global (SG) foi definida como o tempo desde a randomização até à morte, seja qual a for a causa.

As Variáveis secundárias foram:

- Tempo para o início da quimioterapia citotóxica;
- Tempo até à progressão de dor;
- Tempo até à utilização de opióides no controlo de dor associada à doença;
- Tempo até ao aparecimento de eventos ósseos.

Outras variáveis secundárias – exploratórias

- Tempo para a progressão do PSA;
- Segunda SLP (SLP 2). A SLP 2, avaliada pelo investigador, era definida como o tempo para a progressão desde o início de terapêutica subsequente até ao aparecimento de progressão de PSA, progressão clínica, progressão imagiológica, ou morte;
- Tempo para a progressão local sintomática;
- Caracterizar o perfil de segurança da associação da apalutamida + ADT;

## Erleada (apalutamida)

- Caracterizar a farmacocinética e farmacodinamia da apalutamida;
- Avaliar a concentração de leuprolide e determinar o efeito farmacodinâmico de leuprolide nos níveis de testosterona, utilizado sozinho ou em combinação com apalutamida;
- Avaliar a eficácia do tratamento de apalutamida e ADT nas subpopulações: doença de baixo-volume *versus* doença de alto-volume;
- Avaliar biomarcadores preditivos de resposta e resistência ao tratamento;
- Avaliar sintomas físicos e psicológicos relacionados com qualidade de vida (dor, fadiga, fatores sociais e emocionais);
- Recolher informação sobre utilização de recursos médicos com vista a futura avaliação sobre impacto económico.

*Outcomes* reportados pelos doentes (PROs) – para a avaliação de vários determinantes de bem-estar físico, social e emocional, incluindo a avaliação relativa às características da dor e da fadiga, a sua possível interferência nas atividades diárias (incluindo atividade geral diária, sono, atividade laboral ou de lazer), foram utilizadas as seguintes escalas:

- *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF): avaliação de dor nas últimas 24h; dor média; 7 questões sobre a interferência da dor nas atividades diárias. *Score* 0 – 10 (sem dor-pior dor possível.)
- *Brief Fatigue Inventory* (BFI): avaliação de fadiga média e a pior fadiga nas últimas 24h e na altura do preenchimento do questionário; interferência da fadiga nas atividades diárias. *Score* 0-10 (sem fadiga – pior fadiga possível)
- *Functional Assessment of Cancer Therapy- Prostate* (FACT-P): questionário com 39 itens, validado especificamente para doentes com cancro de próstata, na avaliação de sintomas como a dor e qualidade de vida global nestes doentes.
- EuroQoL 5D questionário de 5 níveis (EQ-5D-5L): avaliação da qualidade de vida no global. Consiste numa escala visual analógica [0 (pior saúde) - 100 (melhor saúde)] associada a uma escala *HealthUtility Index* com 5 questões adicionais sobre autonomia, autocuidado, dor/desconforto e ansiedade/depressão.

Os questionários BPI e BFI foram obtidos durante 7 dias consecutivos (6 dias antes e 1 dia após cada ciclo) e posteriormente, nos meses 4, 8 e 12 durante *follow-up*. Os questionários FACT-P e EQ – 5D- 5L foram obtidos durante os ciclos 1-7, a cada ciclo até *end-of-treatment* e posteriormente nos meses 4, 8 e 12 durante *follow-up*.

## Fluxo dos doentes no estudo

Na figura abaixo reporta-se o fluxograma do estudo.

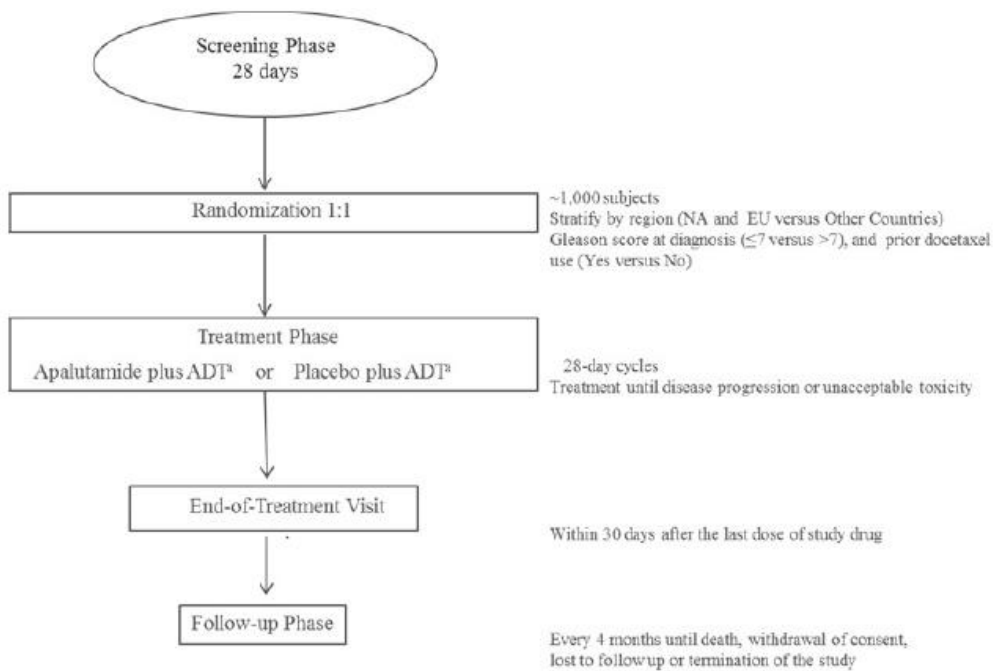


Figura 1: Fluxo do estudo (Fonte: referência 1)

## Características basais clinico-demográficas

As características basais dos doentes no estudo estão representadas nas tabelas abaixo. Os doentes do estudo eram predominantemente caucasianos (68%) com uma mediana de idades de 68 anos (entre 43 e 94 anos). 23% do total de doentes tinham cerca de 75 anos. As características demográficas estavam bem balanceadas entre os dois braços do estudo. 676 (64%) doentes apresentavam *Eastern Cooperative Oncology Group Performance status* de 0. A maioria dos doentes que entrou no estudo apresentava doença metastática recém diagnosticada, com uma mediana para o diagnóstico inicial de 4 meses. 660 (63%) doentes apresentava doença de elevado volume e 173 (16%) tinham previamente sido submetidos a prostatectomia ou radioterapia.

**Table 4: Demographics; Intent-to-treat Population (Study 56021927PCR3002)**

	Placebo	Apalutamide	Total
Analysis set: Intent-to-treat population	527	525	1052
<b>Age, years</b>			
N	527	525	1052
Mean (SD)	67.9 (8.42)	68.9 (8.11)	68.4 (8.28)
Median	68.0	69.0	68.0
Range	(43; 90)	(45; 94)	(43; 94)
<65	182 (34.5%)	149 (28.4%)	331 (31.5%)
65-69	108 (20.5%)	136 (25.9%)	244 (23.2%)
70-74	124 (23.5%)	107 (20.4%)	231 (22.0%)
≥ 75	113 (21.4%)	133 (25.3%)	246 (23.4%)
<b>Race</b>			
N	527	525	1052
American Indian or Alaska Native	13 (2.5%)	6 (1.1%)	19 (1.8%)
Asian	110 (20.9%)	119 (22.7%)	229 (21.8%)
Black or African American	9 (1.7%)	10 (1.9%)	19 (1.8%)
White	365 (69.3%)	354 (67.4%)	719 (68.3%)
Other	22 (4.2%)	24 (4.6%)	46 (4.4%)
Multiple	0	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Not reported	8 (1.5%)	11 (2.1%)	19 (1.8%)
<b>Ethnicity</b>			
N	527	525	1052
Hispanic or Latino	86 (16.3%)	88 (16.8%)	174 (16.5%)
Not Hispanic or Latino	428 (81.2%)	425 (81.0%)	853 (81.1%)
Not reported	7 (1.3%)	9 (1.7%)	16 (1.5%)
Unknown	6 (1.1%)	3 (0.6%)	9 (0.9%)
<b>Weight, kg</b>			
N	523	520	1043
Mean (SD)	78.41 (16.805)	78.27 (15.506)	78.34 (16.163)
Median	77.00	76.60	76.90
Range	(40.7; 157.0)	(40.0; 141.0)	(40.0; 157.0)
<b>Height, cm</b>			
N	524	519	1043
Mean (SD)	172.00 (7.954)	171.34 (7.981)	171.67 (7.971)
Median	172.00	171.00	171.60
Range	(147.0; 194.0)	(147.0; 198.1)	(147.0; 198.1)

[TSIDEM03.RTF] [JNJ-56021927PCR3002\DBR\_IA\RE\_IA\PROD\TSIDEM03.SAS] 31JAN2019, 12:35

**Table 5: Disease Characteristics at Diagnosis and Baseline; Intent-to-treat Population (Study 56021927PCR3002)**

	Placebo 527	Apalutamide 525	Total 1052
Analysis set: Intent-to-treat population			
Time from initial diagnosis to randomization (months) <sup>a</sup>			
Mean (SD)	11.29 (26.195)	15.12 (31.797)	13.20 (29.175)
Median	4.04	4.11	4.04
Range	(0.7; 341.4)	(0.5; 222.9)	(0.5; 341.4)
Time from metastatic diagnosis to randomization (months) <sup>a</sup>			
Mean (SD)	3.41 (2.430)	3.50 (2.971)	3.46 (2.712)
Median	2.69	2.63	2.66
Range	(0.4; 27.1)	(0.5; 28.2)	(0.4; 28.2)
Metastasis stage at diagnosis			
M0	59 (11.2%)	85 (16.2%)	144 (13.7%)
M1	441 (83.7%)	411 (78.3%)	852 (81.0%)
MX	27 (5.1%)	29 (5.5%)	56 (5.3%)
Gleason score at initial diagnosis			
<7	39 (7.4%)	41 (7.8%)	80 (7.6%)
7	130 (24.7%)	133 (25.3%)	263 (25.0%)
8	154 (29.2%)	161 (30.7%)	315 (29.9%)
9	174 (33.0%)	165 (31.4%)	339 (32.2%)
10	30 (5.7%)	25 (4.8%)	55 (5.2%)
BPI-SF Pain Score (worst pain over last 24 hours) <sup>b</sup>			
N	513	503	1016
Mean (SD)	1.84 (2.127)	1.93 (2.190)	1.89 (2.157)
Median	1.00	1.14	1.00
Range	(0.0; 9.4)	(0.0; 10.0)	(0.0; 10.0)
ECOG Performance Status Grade			
0	348 (66.0%)	328 (62.5%)	676 (64.3%)
1	178 (33.8%)	197 (37.5%)	375 (35.6%)
2	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
Prior docetaxel use			
No	472 (89.6%)	467 (89.0%)	939 (89.3%)
Yes	55 (10.4%)	58 (11.0%)	113 (10.7%)

**Table 5: Disease Characteristics at Diagnosis and Baseline; Intent-to-treat Population (Study 56021927PCR3002)**

	Placebo	Apalutamide	Total
<b>Extent of disease at study entry</b>			
Bone	527 (100.0%)	525 (100.0%)	1052 (100.0%)
Bone Only	269 (51.0%)	289 (55.0%)	558 (53.0%)
Lymph Node	219 (41.6%)	199 (37.9%)	418 (39.7%)
Visceral	72 (13.7%)	56 (10.7%)	128 (12.2%)
Lung	64 (12.1%)	47 (9.0%)	111 (10.6%)
Liver	13 (2.5%)	12 (2.3%)	25 (2.4%)
Soft Tissue	27 (5.1%)	22 (4.2%)	49 (4.7%)
<b>Number of bone lesions at study entry</b>			
≤10	331 (62.8%)	318 (60.6%)	649 (61.7%)
>10	196 (37.2%)	207 (39.4%)	403 (38.3%)
<b>Subgroups of mCSPC<sup>c</sup></b>			
High volume	335 (63.6%)	325 (61.9%)	660 (62.7%)
Low volume	192 (36.4%)	200 (38.1%)	392 (37.3%)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

<sup>a</sup> Time from initial diagnosis in months is defined from the date initial diagnosis to the date of randomization +1 divided by 30.4375. Time from metastatic diagnosis in weeks is defined from the date of metastatic diagnosis to the date of randomization +1 divided by 7.

<sup>b</sup> Based on the average of a maximum of the 7 records closest to the first dose using a window of 14 days prior with minimum of 1 day.

<sup>c</sup> High-volume mCSPC is defined as 1) visceral metastases and at least 1 bone lesion or 2) at least 4 bone lesions, with at least 1 bone lesion outside of the vertebral column or pelvis. Low-volume mCSPC is defined as the presence of bone lesion(s) not meeting the definition of high-volume mCSPC.

Modified from [TSIPC05.RTF] [JNJ-56021927PCR3002\DR\_1A\RE\_1A\PROD\TSIPC05.SAS] 08MAR2019, 17:30

Fonte: Referência 1

A maioria dos doentes apresentava doença metastática ao diagnóstico inicial. 14% dos doentes, com doença localizada inicialmente, desenvolveram mais tarde metastização previamente à entrada no estudo. O tempo mediano desde o diagnóstico inicial para a randomização foi de 4 meses. 33% dos doentes apresentavam Gleason ≤ 7 e aproximadamente 1/3 (37%) dos doentes tinham doença de baixo volume (definida pela ausência de metástases viscerais e < 4 lesões ósseas).

Todos os doentes apresentavam doença óssea, sendo que 62% dos doentes ≤ 10 lesões. A presença de metástases viscerais foi superior no braço placebo + ADT (12% metástases pulmonares) comparando com 9% no braço da apalutamida. A maioria dos doentes (64%) tinham ECOG PS 0 (63% no grupo da apalutamida + ADT e 66% no grupo placebo + ADT).

## Erleada (apalutamida)

Como critério de inclusão, a doença deve ser sensível à castração, com exposição prévia baixa a ADT. Em cerca de 90% dos doentes nos 2 grupos, foi registada descida de PSA após o início de ADT que se manteve baixo no início do tratamento do estudo.

Quimioterapia com docetaxel em tratamentos prévios foi recebida em 11% dos doentes, com a obrigatoriedade de pelo menos manutenção de doença estável prévia à randomização. Dos doentes previamente submetidos a docetaxel, os doentes do grupo apalutamida + ADT apresentavam níveis de PSA mais elevados comparativamente aos doentes do grupo placebo + ADT. (0,93 µg/L versus 0,57 µg/L, respetivamente), assim como valores mais elevados de fosfatase alcalina (120 U/L versus 95 U/L, respetivamente). Adicionalmente, um maior número de doentes submetidos a docetaxel no grupo apalutamida + ADT tinham um ECOG PS 1 (35 % *versus* 27% no grupo placebo + ADT) e uma maior proporção de doença visceral. (16% no grupo apalutamida + ADT versus 11% no grupo placebo + ADT).

Relativamente a doenças concomitantes, os grupos estavam também equilibrados. A comorbilidade mais frequente consistiu em Hipertensão Arterial, registada em 55% dos doentes no braço (apalutamida + ADT) e 50% dos doentes no braço placebo + ADT.

### Exposição aos medicamentos do estudo

Os doentes no grupo apalutamida + ADT receberam uma mediana de 20,5 meses de tratamento comparativamente com o grupo placebo + ADT, com uma mediana de 18,3 meses. O tempo mediano para o início de ADT até à randomização foi de 1,8 meses em ambos os grupos.

Em relação à *compliance*, a mediana de *compliance* de tratamento do estudo foi de 99% em ambos os braços do estudo.

À data de *cut-off* clínico, mais de metade dos doentes no braço da apalutamida + ADT continuavam a receber tratamento (66%). À data desta análise, mais doentes tinham descontinuado tratamento no braço ADT + placebo (54%) comparativamente com a apalutamida + ADT (34%). A progressão de doença



foi a razão mais frequente para descontinuação de tratamento e foi frequente no braço placebo + ADT (43%) comparando com o braço apalutamida + ADT.

As reduções de dose e interrupções de tratamento devidas a AE foram mais frequentes nos doentes do grupo da apalutamida + ADT (7,3% de reduções e 2,5 interrupções) enquanto que nos doentes do grupo placebo + ADT foram menos frequentes (2,1% de reduções e 2,2% de interrupções). A existência de *rash* cutâneo, foi uma das principais razões para a descontinuação devida a AE no braço apalutamida + ADT (7,4%) comparando com placebo + ADT (3,2%). Depois da descontinuação de tratamento, os doentes mantiveram-se em seguimento relativamente a dados de sobrevivência, terapêuticas subsequentes, *endpoints* secundários.

### Terapêutica subsequente

Dos doentes que descontinuaram o tratamento do estudo, por qualquer razão, uma maior proporção de doentes no grupo placebo + ADT (cerca de 73%) receberam terapêutica posterior comparativamente ao grupo apalutamida e ADT (54%).

Quando o motivo de descontinuação de tratamento do estudo foi a progressão de doença, 78% de doentes no grupo placebo + ADT *versus* 70% no grupo apalutamida + ADT receberam terapêutica subsequentes. Os tratamentos subsequentes consistiram, na maioria dos casos em docetaxel e abiraterona.

### Resultados de eficácia

A análise de eficácia incluiu a população de doentes *intent-to-treat*, constituída por 1052 doentes (525 no grupo apalutamida+ ADT e 527 doentes no grupo placebo+ ADT).

Foram planeadas as seguintes análises relativas a avaliação de segurança e eficácia: análise de rSLP, 2 análises interinas e a análise final para SG. Foi também prevista a intervenção de um comité de avaliação independente - IDMC que forneceu recomendações durante as análises interinas planeadas e revisões

regulares de dados de segurança. O CSR refere-se a dados relativos às seguintes datas de corte: 1ª análise rSLP e a 1ª análise interina de SG.

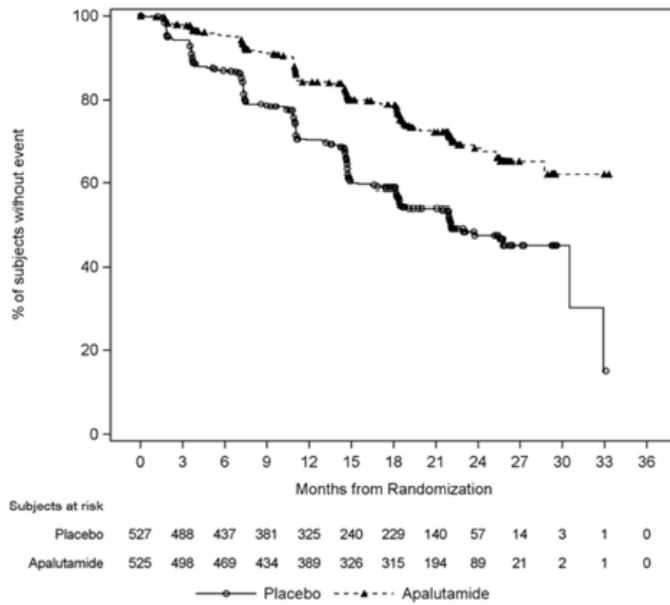
### **Variável primária - Sobrevida Livre de Progressão Radiológica (rSLP)**

Os dados favoreceram o braço de apalutamida + ADT na melhoria de rSLP. HR 0,48 (IC 95%: 0.39, 0.60;  $p < 0,0001$ ) representando uma redução no risco de progressão radiológica ou morte nos doentes no grupo de apalutamida + ADT comparativamente com o grupo placebo + ADT. A rSLP mediana não foi atingida no grupo de apalutamida + ADT (134 eventos, 26% dos doentes) e foi de 22 meses no grupo placebo+ ADT (231 eventos, 44% dos indivíduos).

A taxa livre de eventos aos 24 meses favoreceu o grupo da apalutamida + ADT (68% dos doentes comparando com 48% dos doentes). A curva de Kaplan-Meier de rSLP favorece o tratamento com apalutamida + ADT. O tratamento com apalutamida + ADT reduziu o risco de progressão radiológica ou morte significativamente quando comparado com placebo. (HR=0,49; IC 95%: 0.40, 0.61;  $p < 0,0001$ ).

Verificou-se uma melhoria na rSLP no braço da apalutamida + ADT, nos vários subgrupos analisados. O tratamento com apalutamida + ADT manteve benefício estatisticamente significativo com uma redução de 57% de risco comparativamente com placebo + ADT (HR=0,432; IC 95%: 0.34, 0.54;  $p < 0,0001$ ).

**Figure 4: Kaplan-Meier Plot of Radiographic Progression-Free Survival (rPFS); Intent-to-treat Population (Study 56021927PCR3002)**



**Figure 5: Forest Plot of Radiographic Progression-Free Survival (rPFS); Intent-to-treat Population (Study 56021927PCR3002)**

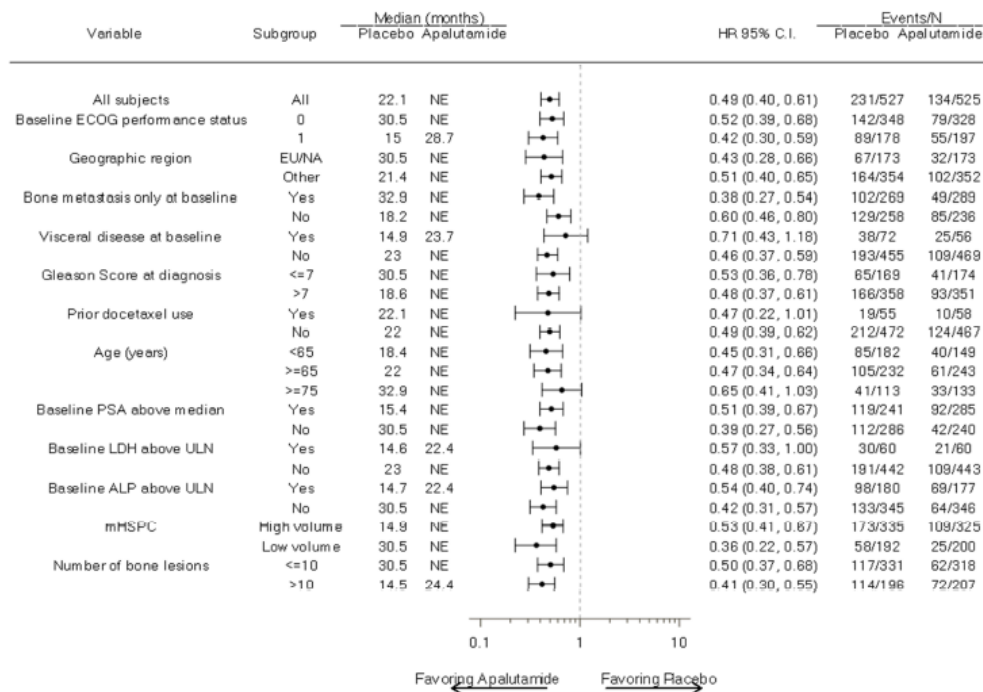


Figura 2: Resultados *outcome* rSLP (fonte: referência 1)

Como indicado na figura 2, verifica-se uma melhoria na rSLP no braço da apalutamida + ADT, nos vários subgrupos analisados. O tratamento com apalutamida + ADT manteve benefício estatisticamente significativo com uma redução de 57% de risco comparativamente com placebo + ADT (HR=0,432; IC 95%: 0.34, 0.54; p<0,0001).

As características de prognóstico que parecem influenciar a rSLP são: LDH, doença visceral, número de lesões ósseas, PSA e idade, sendo que a elevação de PSA e LDH se associam a diminuição de rSLP. A ausência de doença visceral, menor número de lesões ósseas ( $\leq 10$ ) e idade mais jovem estão associados a melhoria de rSLP.

**Variável primária - Sobrevivência Global (SG)**

Como delineado nos métodos estatísticos, dado que rSLP foi estatisticamente significativa, a variável SG foi testada a um nível de significância global de 0,05.

A mediana de *follow-up* para a SG foi de 22 meses nos 2 grupos. À data de *cut-off*, a mediana de SG não foi atingida em nenhum grupo com 83 eventos (16% dos doentes) no grupo apalutamida + ADT e 117 eventos (22% dos doentes) no grupo de placebo + ADT.

A taxa de sobrevivência aos 24 meses favoreceu o braço apalutamida + ADT (82% dos doentes comparativamente com 74% no grupo placebo + ADT) (quadro abaixo). Após conclusão de tratamento, uma sobrevivência mais longa foi observada no grupo apalutamida + ADT, mesmo com uma maior proporção de doentes no grupo placebo + ADT sob tratamento dirigido subsequente. A análise dos dados permitiu concluir por um aumento de SG para o grupo de apalutamida + ADT quando comparado com placebo + ADT (HR=0,67; IC 95%: 0.51, 0,89. P=0,0053):

<b>Table 10: Overall Survival - Stratified Analysis; Intent-to-treat Population (Study 56021927PCR3002)</b>		
	Placebo	Apalutamide
Analysis set: Intent-to-treat population	527	525
Event	117 (22.2%)	83 (15.8%)
Censored	410 (77.8%)	442 (84.2%)
Time to event (months)		
25th percentile (95% CI)	23.36 (21.78, 30.06)	NE (26.32, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(0.4, 34.1+)	(0.2+, 34.2+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.973 (0.955, 0.984)	0.987 (0.972, 0.994)
12-month event-free rate (95% CI)	0.912 (0.884, 0.933)	0.948 (0.925, 0.964)
24-month event-free rate (95% CI)	0.735 (0.687, 0.778)	0.824 (0.784, 0.858)
36-month event-free rate (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
p-value <sup>a</sup>		0.0053
Hazard ratio (95% CI) <sup>b</sup>		0.671 (0.507, 0.890)

Figura 3 - Resultados OS (fonte: referência 1)

Erleada (apalutamida)

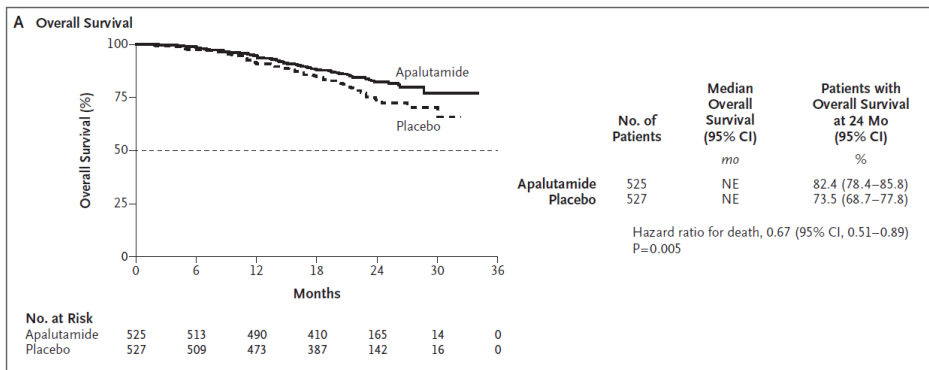
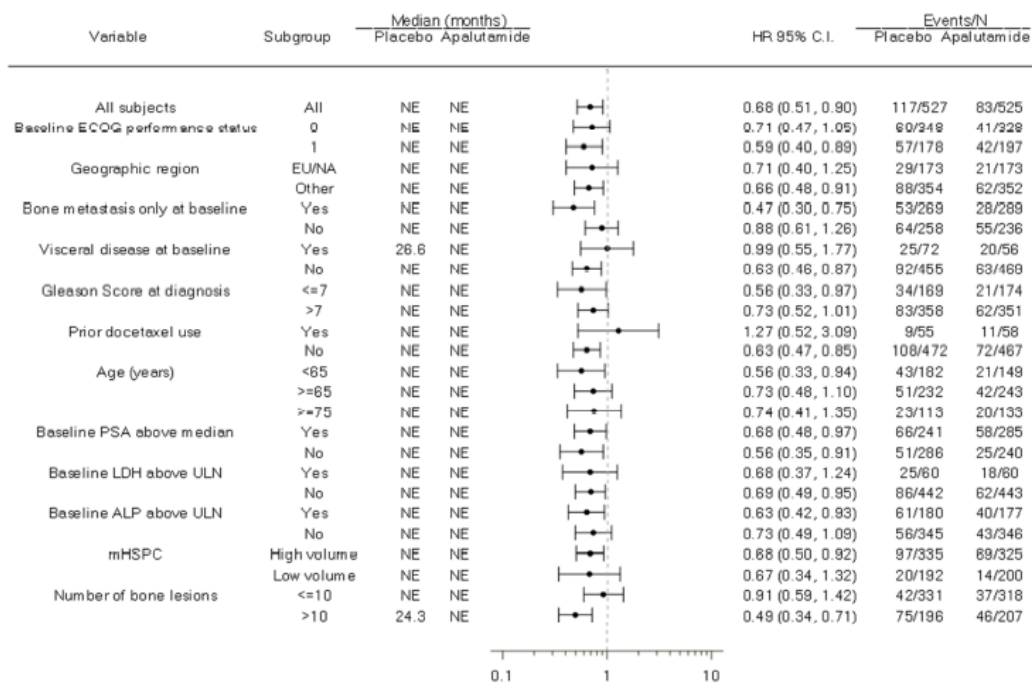


Figura 4 - Resultados OS (fonte: referência 3)

A análise da SG por subgrupos está no quadro abaixo:

Figure 3: Forest Plot of Overall Survival; Intent-to-treat Population (Study 56021927PCR3002)



Fonte: Referência 1

Analisando as múltiplas covariáveis, persiste o benefício estatisticamente significativo na SG para o grupo apalutamida + ADT, com uma redução de 38% de risco de morte, comparando com placebo + ADT. (HR=0,67; IC 95%: 0.46, 0.83; p=0,0016).

## Erleada (apalutamida)

As características que parecem relacionar-se com fatores de prognóstico para SG, com nível  $p < 0,05$ , independentemente do grupo de tratamento, foram: níveis de LDH, doença visceral, número de lesões ósseas, PSA e ECOG PS. A idade não teve influência na SG, assim como a utilização prévia de docetaxel.

O aumento de PSA e LDH estão associados a menor SG e, por outro lado, a ausência de doença visceral na *baseline* e menor número de lesões ósseas ( $\leq 10$ ) estão associados a melhoria na SG.

## Variáveis secundárias

Tempo para o início de quimioterapia: verificou-se vantagem do braço apalutamida + ADT (HR = 0.39, 95% CI: 0.27, 0.56;  $p < 0.0001$ ). As medianas não tinham sido atingidas [com 44 eventos (8% dos participantes) no braço da apalutamida + ADT e 100 eventos (19% dos participantes) no braço placebo + ADT (ver quadro abaixo).

**Table 16: Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy - Stratified Analysis; Intent-to-treat Population (Study 56021927PCR3002)**

	Placebo 527	Apalutamide 525
Analysis set: Intent-to-treat population		
Event	100 (19.0%)	44 (8.4%)
Censored	427 (81.0%)	481 (91.6%)
Time to event (months)		
25th percentile (95% CI)	25.23 (22.60, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(0.3+, 34.1+)	(0.2+, 34.2+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.961 (0.940, 0.975)	0.984 (0.969, 0.992)
12-month event-free rate (95% CI)	0.908 (0.879, 0.930)	0.958 (0.937, 0.973)
24-month event-free rate (95% CI)	0.780 (0.734, 0.819)	0.912 (0.881, 0.934)
36-month event-free rate (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
p-value <sup>a</sup>		<.0001
Hazard ratio (95% CI) <sup>b</sup>		0.391 (0.274, 0.558)

Fonte: Referência 1

Tempo para a progressão da dor: foi a variável a seguir analisada, dado o plano estatístico. Embora se verificasse uma tendência favorável ao braço apalutamida + ADT, a mesma não foi estatisticamente significativa (HR = 0.828, 95% CI = 0.653, 1.049) ( $p=0.1173$ ). Dado o plano de análise estatística hierarquizada, não se realizaram mais análises formais às variáveis secundárias.

## Erleada (apalutamida)

Em geral os dados das variáveis secundárias não analisadas estatisticamente, de acordo com o plano de análise, favoreceram o braço de apalutamida+ ADT; A exceção é o tempo para a progressão sintomática local, mas o reduzido número de eventos (6 na apalutamida e 5 no placebo) não permite elações conclusivas (quadro abaixo):

**Table 2. Prespecified Secondary and Exploratory Efficacy End Points.\***

End Point	Apalutamide (N=525)	Placebo (N=527)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value by Stratified Log- Rank Test
<i>months</i>				
<b>Secondary end points</b>				
Median time to cytotoxic chemotherapy	NE	NE	0.39 (0.27–0.56)	<0.001
Median time to pain progression†	NE	NE	0.83 (0.65–1.05)	0.12‡
Median time to chronic opioid use	NE	NE	0.77 (0.54–1.11)	—
Median time to skeletal-related event§	NE	NE	0.80 (0.56–1.15)	—
<b>Other clinically relevant end points</b>				
Median time to symptomatic local progression	NE	NE	1.20 (0.71–2.02)	—
Median time to PSA progression	NE	12.9	0.26 (0.21–0.32)	—
Median second progression-free survival¶	NE	NE	0.66 (0.50–0.87)	—

Fonte: Referência 3

Outros dados:

A ocorrência de resposta completa, baseada em critérios modificados RECIST foi de 27% no grupo apalutamida + ADT versus 19% no grupo placebo + ADT. A resposta completa ou parcial, ocorreu em 72% no grupo apalutamida + ADT e em 64% no grupo placebo + ADT. A existência de “flare” tumoral foi observado no ciclo 3. Relativamente a outras variáveis como SG específica para cancro de próstata e deterioração de PSA, os dados também favoreceram o grupo apalutamida + ADT. A progressão de sintomas associados a crescimento de doença local, registou um baixo número de eventos, o que limita a interpretação.

Qualidade de vida relacionada com a saúde: Os doentes incluídos neste estudo eram maioritariamente assintomáticos ou paucissintomáticos com baixos níveis de dor e fadiga na *baseline*. A avaliação destes sintomas foi planeada durante o estudo, recorrendo à aplicação dos questionários descritos no desenho do estudo. A *compliance* cumulativa foi superior a 95% nos instrumentos de avaliação BPI-SF e BFI e 75-85% nos FACT-P e EQ-5D-5L durante 13 ciclos de tratamento, sendo semelhante entre os 2 grupos. Após o ciclo 13, a *compliance* permaneceu elevada (cerca de 90%) para os BPI-SF e BFI, coincidente com

visitas de estudo. A proporção de questionários não obtidos por progressão de doença foi superior no grupo placebo (109/527, 20,7%) comparativamente ao grupo da apalutamida (47/525, 9,0%). Em 10 doentes, a avaliação não foi obtida por morte, 7 no grupo placebo *versus* 3 no grupo da apalutamida. A avaliação não obtida por outras razões foi superior no grupo da apalutamida (exemplos: por eventos adversos, decisão do investigador, desvio do protocolo, desistência do doente), cerca de 42/525; 8,0% comparativamente ao grupo placebo (25/527; 4,7%).

Em relação aos *outcomes* reportados pelos doentes dor, fadiga, sintomas relacionados com cancro da próstata e qualidade de vida global, foram observados os seguintes resultados:

Avaliação de dor:

- Na *baseline*, 198 (38%) dos 525 doentes no grupo da apalutamida e 200 (38%) dos 527 doentes no grupo placebo reportaram dor 0 (zero); 195 (37%) no grupo da apalutamida e 207 (39%) no grupo placebo reportaram dor moderada.
- O tempo mediano de *follow-up* para a progressão de dor foi de 22,1 meses no grupo da apalutamida + ADT e de 21,7 meses no grupo placebo.
- Para a “pior dor” uma mediana de *follow-up* de 20,2 meses para o grupo da apalutamida + ADT e 19,4 meses para o grupo placebo.
- No global, o tempo de *follow-up* em média para a progressão de dor foi de 20,3 meses no grupo da apalutamida de 19,6 meses no grupo placebo.
- Na avaliação da interferência da progressão de dor, o tempo mediano de *follow-up* foi de 20,3 meses no grupo da apalutamida *versus* 19,7 meses no grupo placebo.
- A “pior dor registada nas últimas 24h” pela escala BPI-SF foi de 1,14 (0-3,17) no grupo da apalutamida e 1,00 (0-2,86) no grupo placebo.
- O tempo mediano para a progressão de dor de maior intensidade foi de 19,09 meses no grupo da apalutamida *versus* 11,99 meses no grupo placebo.
- A mediana de tempo para a progressão de dor média foi de 22,11 meses no grupo da apalutamida e de 14,72 meses no grupo placebo.
- A avaliação da dor desde a *baseline* e ao longo do estudo mostrou que as diferenças entre intensidade e interferência da dor não são estatisticamente significativas.



Avaliação de fadiga:

- Os doentes do estudo apresentavam níveis baixos de fadiga na *baseline*. Cerca de 170/525 doentes (32%) no grupo da apalutamida e 177/527 doentes (34%) no grupo placebo reportaram ausência de fadiga e 222 (42%) no grupo da apalutamida e 223 (42%) no grupo placebo reportaram fadiga moderada, na *baseline*.
- Na escala BFI, foram obtidos valores medianos relativos à “pior fadiga” de 1,29 no grupo da apalutamida e de 1,43 no grupo placebo.
- O tempo mediano para a “pior fadiga” foi de 9,23 meses no grupo da apalutamida e 11,04 meses no grupo placebo.
- A intensidade e interferência da “pior fadiga” em termos de mediana de scores foram semelhantes entre os 2 grupos, verificando-se na maioria dos doentes uma estabilização ou melhoria.
- Uma análise *post-hoc* referente à alteração dos níveis de fadiga desde a *baseline* dos doentes agrupados por *score* de fadiga mostrou que não ocorreu agravamento na intensidade e interferência da fadiga média, exceto para a intensidade de fadiga no grupo de doentes com fadiga severa, pertencentes ao braço de estudo da apalutamida, e particularmente naqueles que não apresentam fadiga ou apresentavam fadiga moderada na *baseline*.

Avaliação de sintomas de doença:

- Relativamente à avaliação da deterioração clínica, o tempo mediano pela escala FACT-P foi de 8,87 meses no grupo da apalutamida e de 9,23 meses no grupo placebo. Não existiram diferenças no tempo para a deterioração na escala HRQoL entre os 2 grupos.
- As mudanças desde a *baseline* avaliadas pelas escala FACT-P relativas a bem-estar físico, funcional, familiar e social bem como a EQ-5D-5L, foram semelhantes entre os grupos ao longo do tempo.

**Figure S4: Time-to-event analysis**

CI=confidence interval. FACT-G=Functional Assessment of Cancer Therapy-General. FACT-P=Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate. HR=hazard ratio. PCS=prostate cancer scale. PRO=patient-reported outcome.

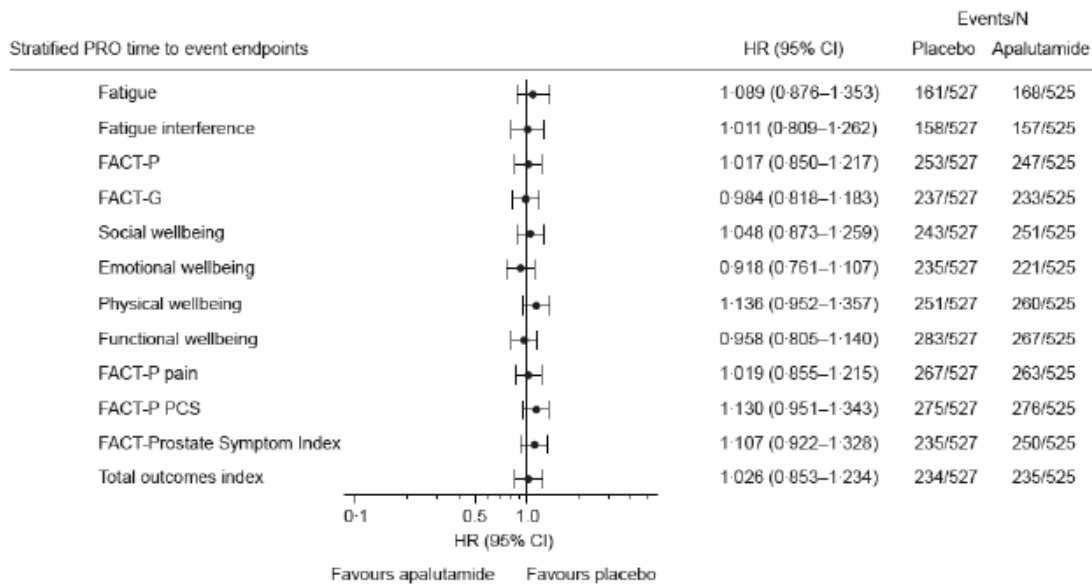


Figura 5 - Resultados da avaliação de sintomas de doença (fonte: referência 1)

### Resultados de segurança

Os doentes foram seguidos para análise de segurança desde o consentimento informado até 30 dias após a última dose do fármaco do estudo. Os eventos adversos foram recolhidos utilizando a *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)* e graduados de acordo com a versão 4.03 *National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)*.

Número de eventos adversos: praticamente todos os doentes experienciaram AE, sendo que em menos de metade ocorreram eventos de severidade G3 ou 4. Na tabela seguinte são apresentados os principais AE que ocorreram com uma frequência  $\geq 10\%$  nos 2 grupos de tratamento.

**Table 23: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events with Frequency of at Least 10% in any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study 56021927PCR3002)**

	Placebo	Apalutamide
Analysis set: Safety population	527	524
Subjects with 1 or more TEAEs	509 (96.6%)	507 (96.8%)
System organ class		
Preferred term		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	307 (58.3%)	287 (54.8%)
Back pain	102 (19.4%)	91 (17.4%)
Arthralgia	78 (14.8%)	91 (17.4%)
Pain in extremity	67 (12.7%)	64 (12.2%)
Bone pain	53 (10.1%)	34 (6.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	93 (17.6%)	207 (39.5%)
Rash	19 (3.6%)	80 (15.3%)
Pruritus	24 (4.6%)	56 (10.7%)
General disorders and administration site conditions	199 (37.8%)	206 (39.3%)
Fatigue	88 (16.7%)	103 (19.7%)
Gastrointestinal disorders	197 (37.4%)	195 (37.2%)
Constipation	57 (10.8%)	47 (9.0%)
Vascular disorders	161 (30.6%)	195 (37.2%)
Hot flush	86 (16.3%)	119 (22.7%)
Hypertension	82 (15.6%)	93 (17.7%)
Investigations	187 (35.5%)	141 (26.9%)
Weight increased	89 (16.9%)	54 (10.3%)
Blood and lymphatic system disorders	100 (19.0%)	84 (16.0%)
Anaemia	71 (13.5%)	48 (9.2%)

Note: Percent is based on the Safety population

Note: Treatment-emergent adverse events are those that occurred between the date of 1st dose of study drug and date of last dose of study drug+30 days.

Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.

A ocorrência de eventos adversos (AE) foi relativamente equilibrada entre os grupos de tratamento.

O *rash* cutâneo foi o AE mais frequentemente reportado no grupo apalutamida + ADT comparativamente ao grupo placebo + ADT. Este grupo integra a ocorrência de *rash*, *rash* generalizado, *rash* maculo papular, conjuntivite, estomatite e urticária. Além do *rash*, os AE mais frequentemente reportados ( $\geq 15\%$  dos doentes) em cada braço foram afrontamentos/" ondas de calor", fadiga, hipertensão, dor lombar, artralguas e ganho ponderal. Estes eventos ocorreram em cerca de 10-23% dos doentes no grupo da apalutamida + ADT e 15-19% dos doentes no grupo placebo.

Eventos adversos graves: Os eventos mais frequentemente reportados foram G1 ou G2, apesar de hipertensão, dor lombar e *rash* estarem entre os de grau 3 mais frequentes. Exceto um doente com dor lombar grau 4, nenhum destes AE teve G4 ou 5. Os eventos mais frequentemente reportados foram raramente SAE, em < 1,1% dos casos.

Eventos adversos grau 3 e 4: Os AE G3-4 foram reportados em aproximadamente 40% dos doentes e os eventos adversos graves (SAE) em 20% dos doentes de cada grupo. Apenas 4% dos doentes apresentaram AE G4. A hipertensão, um AE reportado com elevada frequência, foi mais comumente G3 com 8,4% no grupo da apalutamida + ADT e 9,1% no grupo placebo + ADT. O *rash* cutâneo G3 ocorreu em 6,3% no grupo apalutamida + ADT e 0,6% no grupo placebo + ADT. Outros AE reportados como G3 (2-3 % de doentes em cada grupo) foram dor lombar, elevação de fosfatase alcalina e anemia.

Abandono por eventos adversos: A descontinuação de tratamento devido a AE foi superior no grupo de apalutamida + ADT (8%) comparativamente com o grupo placebo (5,3%). As interrupções de tratamento também foram superiores no grupo da apalutamida comparativamente a placebo. A diferença entre grupos relacionou-se sobretudo com a ocorrência de *rash*, que levou à descontinuação em 8 doentes (1,5%) e apenas em 1 doente (0,2%) no grupo placebo.

Mortalidade por eventos adversos: A ocorrência de morte devida a AE foi reportada num maior número de doentes no grupo placebo+ ADT (3,0% versus 1,9% no braço da apalutamida). À data de *cut-off*, 18 doentes (3,4%) no grupo de apalutamida + ADT e 23 doentes (4,4%) no grupo placebo + ADT morreram no período até 30 dias após a última dose de tratamento de estudo. A diferença entre os grupos de tratamento torna-se superior no período de follow-up posterior aos 30 dias após a última dose do estudo, com maior número de mortes no grupo placebo + ADT (18%) versus apalutamida + ADT (12%). As doenças cardíacas estão entre a maior percentagem de AE que levaram à morte. A doença cardíaca isquémica levou a 2 mortes em cada grupo de tratamento e a ocorrência de acidente vascular cerebral levou a uma morte no grupo apalutamida + ADT. A revisão detalhada destes 4 casos associados a causa cardíaca, leva a constatar que em todos existia doença cardíaca isquémica basal. Todos tinham idade > 65 anos.

Na sequência de pedido de elementos efetuado pela CATS, o requerente enviou em Dezembro de 2020 dados adicionais do estudo TITAN, que confirma os resultados anteriores de que existe vantagem de sobrevivência global face a placebo.

## Comparações Indiretas

### Evidência comparativa direta de apalutamida + ADT versus docetaxel + ADT<sup>2</sup>

O requeente alegou que tal evidência não estaria disponível.

No que diz respeito à questão sobre a não utilização como base para uma comparação indireta dos ensaios “CHAARTED - Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer, Christopher J. et al.” e “Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial, Gwenaëlle Gravis, et. al.”, foram referidos os seguintes aspetos:

- Os ensaios mencionados são abertos, ao contrário do estudo TITAN (descrito acima), que é em dupla ocultação, pelo que a comparação entre os dados de um ensaio em dupla ocultação e estudos abertos não corresponderia às regras de boa prática para comparações indiretas.
- Mais argumenta com recurso a várias fontes e orientações que os ensaios abertos têm um risco de viés a vários níveis (perceções dos doentes e dos investigadores, diferentes níveis de abandono conforme a alocação) que deve ser evitado, motivo pelo qual foram excluídos da SLR.

Comentário: reconhece-se que os ensaios abertos têm um risco de viés elevado. No entanto, para a avaliação em apreço, o que releva é que, com esta exclusão, a comparação com a prática clínica atual é inviabilizada.

### Meta Análise em Rede (NMA)

“ Apalutamide for the treatment of metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC)”.<sup>3</sup>

Identificado como “company evidence” e “confidential”. Datado de Dezembro de 2020.

Tipologia do estudo

Meta Análise em Rede (Network Meta Analysis) - NMA

Metodologia

Foi efetuada uma revisão sistemática da literatura. Procurou-se evidência publicada de ensaios clínicos aleatorizados e controlados e de estudos prospetivos intervencionais sobre eficácia e segurança de

Erleada (apalutamida)

terapêuticas aprovadas para cancro da próstata metastático hormonossensível, assim como qualidade de vida e PRO's.

São referenciados o “Cochrane Handbook and the Centre for Reviews and Dissemination”.

Foram pesquisadas publicações *peer reviewed*, dados de conferências (pesquisadas manualmente a partir dos websites das conferências) e registos de ensaios clínicos, conforme tabela abaixo:

Tabela III - Fontes pesquisa revisão sistemática (fonte: referência 3).

Category	Database/information source
Electronic databases	Embase® and MEDLINE®
	MEDLINE® In-process
	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
	Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
	Database of Abstract Reviews (DARE)
Congresses*	American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Category	Database/information source
	American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU)
	American Urologic Association (AUA) Annual Meeting
	European Association of Urology (EAU) Annual Meeting
	European Cancer Organisation (ECCO) Meeting
	European Society for Medical Oncology (ESMO)
Other	Hand-searching of the bibliography list of relevant SLRs/meta-analyses identified by the database searches (published since 2015)
	Clinicaltrials.gov

**Notes:** \* Searches of proceedings from the 2016–17/19 editions of these conferences were conducted in Embase via Ovid. Proceedings from these conferences are published in supplements of indexed journals. Manual searches were also conducted for the 2018 ASCO conference that was not available via embase.com. Specific sources searched by year for conferences proceedings can be found in Table 17. EAU, ECCO and ESMO conferences were not searched for 2020 as abstracts were not made publicly available during the time of updating the SLR [Jun 2020]

A estratégia de pesquisa inclui uma primeira pesquisa sistemática e 3 atualizações. Os termos da pesquisa incluíram a patologia, as medidas de resultados pretendidas e os tipos de publicação. A pesquisa utilizou deliberadamente termos menos precisos para assegurar a recolha de todos os artigos de interesse.

Erleada (apalutamida)

A tabela abaixo resume o tipo de resultados obtidos:

Tabela IV - Resultados da pesquisa revisão sistemática (fonte: referência 3).

**Table 2: Summary of records retrieved from the sources searched in the clinical efficacy and safety SLR**

Database/information source	Original search	First update	Second update	Third update
Date of search	18 December 2018	02 July 2019	12 November 2019	02 June 2020
Randomized controlled trials				
Embase and MEDLINE	2,514	297	278*	459*
MEDLINE In-Process	673	523		
CDSR, CENTRAL and DARE	2,832	745	222	419
Prospective interventional non-randomized trials				
Embase and MEDLINE	33	27	19*	45*
MEDLINE In-Process	15	14		
CDSR, CENTRAL and DARE	40	21	15	35

**Abbreviations:** CDSR, Cochrane Database of Systemic Reviews; CENTRAL, Cochrane Central Register of Controlled Trials; DARE, Database of Abstracts of Reviews of Effects SLR, Systematic Literature Review.

São igualmente descritas as conferências pesquisadas e referida a pesquisa no registo “clinicaltrials.gov”.

A seleção de estudos teve uma primeira fase de revisão de títulos e *abstracts* por dois investigadores independentes, comparativamente com os critérios pré-definidos. Os artigos não excluídos foram revistos (*full text*) por dois investigadores independentes na segunda fase, e se não existisse consenso um terceiro investigador era envolvido. Os critérios utilizados são descritos.

Para a apalutamida foi identificado um ensaio clínico com várias publicações (estudo “TITAN”, já descrito neste relatório).

Foram incluídos 38 ensaios controlados e aleatorizados de acordo com os critérios definidos.

Erleada (apalutamida)

Os ensaios e estudos incluídos e excluídos são claramente identificados e descritos os critérios de exclusão aplicados.

A viabilidade da NMA foi aferida, tendo sido determinado quais dos 38 ensaios teriam dados úteis para a NMA em termos das terapêuticas utilizadas no Reino Unido para esta condição clínica (comparáveis com as utilizadas em Portugal), medidas de resultados adequadas e desenho do estudo, tratamentos e doentes incluídos comparáveis.

Basicamente os restantes ensaios foram excluídos porque não incluíam comparações entre ADT e Docetaxel.

Os períodos de seguimento considerados foram os mais próximos do estudo TITAN, conforme tabelas transcritas abaixo:

Tabela V - Períodos de seguimento (fonte: referência 3)

Table 24. NMA trial data cuts closest to TITAN

Trial	OS		rPFS		PFS/FFS		TTPSA		AEs		SAEs	
	Time point (months)	publication	Time point (months)	publication	Time point (months)	publication	Time point (months)	publication	Time point (months)	publication	Time point (months)	publication
TITAN	22.7	Chi 2019/CSR	22.7	Chi 2019/CSR	22.7	Chi 2019/CSR	22.7	Chi 2019/CSR	22.7	Chi 2019/CSR	22.7	Chi 2019/CSR
CHAARTED	28.9	Sweeney 2015										
GETUG-AFU 15	50	Gravis 2013	83.9	Gravis 2016	83.9	Gravis 2016						
STAMPEDE (Arms C vs. A)	43	James 2016			78.2	STAMPEDE IPD	78.2	STAMPEDE IPD	78.2	STAMPEDE IPD	78.2	STAMPEDE IPD

Abbreviations: AE, adverse events; IPD, individual patient data, OS, overall survival; rPFS, radiographic progression-free survival; SAE, serious adverse events; SRE, skeletal related; TTPSA, time to PSA progression

Table 25. NMA last trial data cuts

Trial	OS	
	Time point (months)	publication
TITAN	22.7	Chi 2019/CSR
CHAARTED	53.7	Kyriakopoulos 2018
GETUG-AFU 15	83.9	Gravis 2016
STAMPEDE (Arms C vs. A)	78.2	Clarke 2019

Abbreviations: AE, adverse events; OS, overall survival;

O risco de viés dos estudos incluídos foi analisado com recurso à seguinte ferramenta: “NICE-specified quality assessment tool, (based on the Centre for Reviews and Dissemination guidance for undertaking reviews in healthcare)”.

A tabela abaixo resume o resultado desta análise:



Tabela VI - Resultados (fonte: referência 3).

**Table 26: Summary of quality assessment for RCTs included in the ITC**

Study	Selection bias	Performance bias	Attrition bias	Detection bias	Overall risk
TITAN <sup>181</sup>	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
CHAARTED <sup>182</sup>	High risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk
GETUG AFU-15 <sup>183</sup>	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear	Low risk
STAMPEDE <sup>184</sup>	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Medium risk

**Key:** ITC, indirect treatment comparison; RCTs, randomised controlled trials

A metodologia da NMA recorreu a modelos Bayesianos para sintetizar os resultados dos ensaios e obter os efeitos relativos nas medidas de resultados de interesse.

O uso do modelo de efeitos fixos (*fixed effects*) é justificado com as limitações da rede (i.e., poucos estudos por comparação de tratamentos).

Verificou-se que ocorre heterogeneidade estatística entre os ensaios de docetaxel + ADT vs. ADT para a medida de resultados sobrevida global, conforme tabela abaixo. O ensaio GETUG-AFU 15 mostra resultados diferentes dos outros, na medida em que não demonstra benefício do uso de docetaxel. Esta diferença pode ter a ver com uso de docetaxel sem medicação primária para neutropenia (G-CSF) e com a inclusão de doentes com maior carga de doença. Em qualquer caso, a estimativa de efeito resultante da NMA é semelhante ao efeito observado no STAMPEDE, que é o mais coerente com a prática clínica atual, pelo que esta heterogeneidade poderá não ter impacto relevante na determinação dos resultados.

**Figure 11. Statistical heterogeneity for OS**

**OS: DOC+ADT vs PL+ADT**  
(ENDPOINT: OS - SCENARIOS: Scenario 4 - M1 - Datacut close to TITAN - MODEL: FE)

DIRECT EVIDENCE						
DATA		META ANALYSIS				
Study	HR [95%CI]	HR [95%CI]	P-value	Q	I-squared	P-value heterogeneity
CHAARTED	0.61 [0.47; 0.80]	0.76 [0.66; 0.88]	0.0001	6.133	67.4%	0.0466
GETUG-AFU 15	1.01 [0.75; 1.36]					
STAMPEDE-CA	0.76 [0.62; 0.93]					

Abbreviations: ADT, androgen deprivation therapy; CI, confidence interval, DOC, docetaxel; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PL, placebo

Para a sobrevida livre de progressão radiográfica não se encontrou heterogeneidade estatística.

Não foi possível aferir da existência de heterogeneidade estatística para PFS, subida do PSA e efeitos adversos graves uma vez que só existe um ensaio para cada um destas medidas de resultados.

A análise de sensibilidade com dados do último “data cut” disponível foi efetuada para sobrevida global. Os resultados mostram consistência utilizando o “data cut” mais próximo do ensaio TITAN, conforme tabela abaixo:

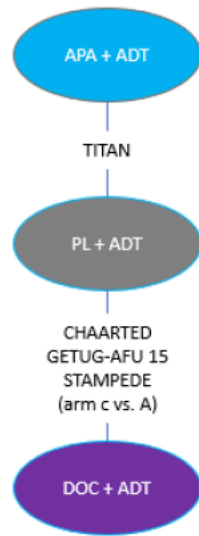
**Table 28: NMA efficacy results using last data cut for all trials (FE model)**

Comparison		OS	SUCRA	
Apalutamide + ADT vs Placebo plus ADT	HR (95%crI)	0.67 (0.51; 0.89)	Apalutamide plus ADT	93.0%
	Probability that HR is less than 1	99.7%		Docetaxel plus ADT
Apalutamide + ADT vs Docetaxel + ADT	HR (95%crI)	0.85 (0.62; 1.15)	Placebo plus ADT	0.1%
	Probability that HR is less than 1	86.2%		

Abbreviations: ADT, androgen deprivation therapy; CrI, credible interval; HR, hazard ratio; NMA, network meta-analyses; OS, overall survival; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve

A “rede” definida para esta NMA é a seguinte:

Figure 1: Evidence network



Abbreviations: ADT, androgen deprivation therapy; APA, apalutamida; DOC, docetaxel; PL, placebo

Figura 6 - Rede NMA (fonte: referência 3).

Uma nota relevante tem a ver com as terapêuticas subsequentes recebidas pelos doentes, que podem aumentar o risco de viés da comparação indireta. O impacto destas diferenças não é claro, até porque os dados publicados também são variáveis, mas parece manter-se alguma similaridade conforme discriminado na tabela abaixo:

Tabela VII - Terapêuticas subsequentes (fonte: referência 3).

Table 4: Summary of subsequent therapies received in the respective trials

Treatment	CHAARTED <sup>a</sup>		GETUG-AFU 15 <sup>b</sup>		STAMPEDE <sup>c</sup>		TITAN <sup>d</sup>	
	ADT alone (n=287)	Docetaxel plus ADT (n=238)	ADT alone (n=149)	Docetaxel plus ADT*	ADT alone (n=535)	Docetaxel plus ADT (n=238)	Placebo plus ADT (n=195)	Apalutamid e plus ADT (n=97)
Proportion receiving subsequent therapies <sup>e</sup>	73.%	60%	77%	0.00	74%	66%	56.5%	39.3%
Abiraterone acetate			36 (24%)	33	177 (23%)	89 (28%)	99 (28.7%)	39 (15.8%)
Cabazitaxel	37 (13%)	57 (24%)	15 (10%)	16	26 (3%)	22(7%)	29 (8.4%)	15 (6.1%)
Docetaxel	137 (48%)	54 (23%)	127 (85%)		313 (41%)	44 (14%)	109 (31.6%)	56 (22.7%)
Enzalutamide			12 (8%)	15	66 (9%)	25 (8%)	57 (16.5%)	20 (8.1%)
Radium-223					6(1%)	6 (2%)	16 (4.6%)	12 (4.9%)
Sipuleucel-T							7 (2.0%)	4 (1.6%)
Abiraterone and/or enzalutamide	104 (36%)	105 (44%)						

Abbreviations: ADT, androgen deprivation therapy

Notes: <sup>a</sup> Source, Sweeney 2015<sup>17</sup>, percentages are calculated from those with serological progression/clinical progression. Numbers for clinical progression only are ADT 228 and ADT+D 180.

<sup>b</sup> Source, Gravis 2016<sup>20</sup>, \* the paper reports 27/149 treated for progressive disease in the ADT arm. Unclear how many patients were treated for progression in the ADT+D arm therefore % for this could not be reported

<sup>c</sup> Source, James 2016<sup>21</sup>, percentages calculated from the numbers with progression

<sup>d</sup> Source Final OS TLR 2020<sup>10</sup>, percentages are calculated from patients receiving subsequent systemic therapy following radiographic progression.

<sup>e</sup> Calculated from patients randomised into each treatment arm

## Resultados de eficácia

As medidas de resultados utilizadas nos ensaios envolvidos na NMA estão resumidas na tabela abaixo:

Tabela VIII - Resultados (fonte: referência 3).

**Table 3: Summary of efficacy and safety outcomes reported by the RCTs included in the NMA**

Outcome	CHAARTED	GETUG-AFU 15	STAMPEDE	TITAN
OS	Time between randomisation and death from any cause	Time between randomisation and death from any cause	Time between randomisation and death from any cause	Time from randomisation to death from any cause OS results for apalutamide within the NMA have also been updated based on the confidential data coming from TITAN FA
rPFS	Not reported	Time from randomisation to the occurrence of radiographic progression or death from any cause (based on RECIST 1.0)	Not reported	Time from randomisation to the occurrence of radiographic progression or death from any cause (based on RECIST 1.1)
PFS	Not reported	rPFS used in sensitivity analysis	Time to first evidence of at least one of: - Progression either locally, in lymph nodes, or in distant metastases - Death from prostate cancer Based on unpublished STAMPEDE IPD	rPFS used in sensitivity analysis
Time to PSA progression	Not reported	Not reported	Unpublished STAMPEDE IPD used	Based on PCWG2 criteria
SAEs	Not reported	Included in analysis	Unpublished STAMPEDE IPD used in the analysis	Included in the analysis

**Abbreviations:** AEs: adverse events; IPD: individual patient data; OS: overall survival; PC: prostate cancer; PCWG: prostate cancer working group; prostate-specific antigen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; rPFS: radiographic progression-free survival; SAEs: serious adverse events; SRE: skeletal related events

A comparação utilizou a população ITT do TITAN, CHAARTED e GETUG-AF 15 e o subgrupo metastático do STAMPEDE, para efetuar estimativas das medidas de eficácia OS, rPFS, PFS a tempo até subida do PSA e a medida de eficácia eventos adversos graves. Os dados de segurança apenas estavam disponíveis para o GETUG-AFU 15, STAMPEDE e TITAN.

A tabela abaixo apresenta os resultados das medidas de resultados de eficácia na NMA, os respetivos HR e intervalos credíveis da comparação apalutamida+ADT vs. docetaxel+ADT

OS: HR 0,845 com intervalo credível entre 0,671 e 1,089.

rPFS: HR 0,70 com intervalo credível entre 0,51 e 0,96.

**Table 5: NMA efficacy results**

Comparison		OS based on TITAN FA datacut	rPFS	rPFS + PFS / FFS	TTPSA
Apalutamide plus ADT vs ADT alone	HR (95% CrI)	0.65 (0.53; 0.79)	0.48 (0.39; 0.60)	0.48 (0.39; 0.60)	0.26 (0.21; 0.32)
	Probability that HR is less than 1	100%	100%	100%	100%
Apalutamide plus ADT vs docetaxel plus ADT	HR (95% CrI)	0.855 (0.671; 1.089)	0.70 (0.51; 0.96)	0.70 (0.55; 0.90)	0.40 (0.31; 0.52)
	Probability that HR is less than 1	89.82%	98.7%	99.7%	100%

**Abbreviations:** ADT, androgen deprivation therapy; CrI, credible interval; HR, hazard ratio; NMA, network meta-analyses; OS, overall survival; rPFS, radiographic progression-free survival; SRE, skeletal related; TPSA, time to PSA progression.

**Table 6: NMA SUCRA for efficacy**

Comparator	OS SUCRA based on TITAN FA datacut	rPFS SUCRA	rPFS/FFS SUCRA	TTPSA SUCRA
Apalutamide plus ADT	94.91%	99.3%	99.9%	100.0%
Docetaxel plus ADT	55.09%	50.6%	50.1%	50.0%
Placebo plus ADT	0.003%	0.04%	0.00%	0.00%

**Abbreviations:** ADT, androgen deprivation therapy; NMA, network meta-analyses; OS, overall survival; rPFS, radiographic progression-free survival; SRE, skeletal related; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TPSA, time to PSA progression.

## Resultados de Segurança

A tabela abaixo apresenta os resultados das medidas de resultados de segurança na NMA, nomeadamente efeitos adversos graves, na comparação apalutamida+ADT vs. docetaxel+ADT.

Eventos adversos graves (SAE): OR 0,295 (0,195; 0,443)

**Table 7: NMA safety outcomes**

Comparison	SAE
Apalutamide plus ADT vs Docetaxel plus ADT	OR (95% CrI)
	0.295 (0.195; 0.443)
	Probability that OR is less than 1
	100%

**Abbreviations:** ADT, androgen deprivation therapy; AE, adverse events; CrI, credible intervals; NMA, network meta-analyses; SAE, serious adverse events.

**Table 8: NMA SUCRA for safety**

Comparator	SUCRA for SAE
Apalutamide plus ADT	78.8%
Placebo plus ADT	71.2%
Docetaxel plus ADT	0.0%

**Abbreviations:** ADT, androgen deprivation therapy; AE, adverse events; NMA, network meta-analyses; SAE, serious adverse events; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; TPSA, time to PSA progression.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### **Comparação com ADT**

Na sobrevivência global (SG) (PICO: variável crítica), os dados são ainda imaturos. À data de *cut-off*, a mediana de SG não foi atingida em nenhum grupo com 83 eventos (16% dos doentes) no grupo apalutamida + ADT e 117 eventos (22% dos doentes) no grupo de placebo + ADT. Contudo, os dados existentes sugerem uma vantagem do braço apalutamida + ADT vs. placebo (HR=0,67; IC 95%: 0.51, 0,89. P=0,0053).

Na qualidade vida relacionada com a saúde (PICO: variável crítica), não se verificaram diferenças nos vários domínios avaliados.

No tempo até próximo evento ósseo sintomático (PICO: variável crítica), não se verificou vantagem significativa do braço ADT + apalutamida (53 eventos) vs. ADT + placebo (64 eventos) (12%) (HR=0.798, 95%CI: 0.555, 1.149); p nominal=0.2246.

No tempo até à progressão da dor (PICO: variável crítica), não se verificou vantagem significativa do braço ADT + apalutamida vs ADT + placebo (HR = 0.828, 95% CI = 0.653, 1.049), (p=0.1173).

Nas variáveis de segurança, não existe demonstração de benefício adicional (menor dano) da associação apalutamida + ADT em relação às diversas variáveis.

Em todas as medidas de resultados consideradas como críticas não se verifica vantagem inequívoca do medicamento em avaliação. Por esse motivo não é possível quantificar um eventual VTA.

Na sobrevivência livre de progressão imagiológica (rSLP) (PICO: variável importante), a mediana não foi atingida no grupo de apalutamida + ADT (134 eventos, 26% dos doentes) e foi de 22 meses no grupo placebo+ ADT (231 eventos, 44% dos indivíduos). Os dados favoreceram o braço de apalutamida + ADT na melhoria de rSLP com vantagem significativa [HR 0,48 (IC 95%: 0.39 a 0.60; p<0,0001)].

No tempo para a progressão do PSA (PICO: variável importante), a mediana não foi atingida no braço apalutamida + ADT [109 eventos (21% dos participantes)] e a mediana foi de 13 meses no braço placebo + ADT [302 eventos, (57% dos participantes)] (HR=0.259; 95% CI: 0.207, 0.323; p<0.0001).

### **Comparação com ADT+ Docetaxel**

Sobrevivência global (crítico): Os resultados são HR 0,855, (0,671, 1,089). O intervalo credível inclui o valor 1, não permite retirar conclusões sobre eventual VTA.

Qualidade de vida relacionada com a saúde (crítico): sem dados.

Tempo até ao próximo evento ósseo sintomático (crítico): sem dados

Sobrevivência livre de progressão imagiológica (importante): Os resultados da NMA sobre rSLP favorecem o braço de apalutamida + ADT na melhoria de rSLP com intervalo credível relevante [HR 0,70 (IC 95%: 0.51, 0.96)].

Tempo até à resistência à castração: sem dados

Tempo até à progressão da dor: sem dados

Tempo para a progressão do PSA: (importante) Verificou-se vantagem do braço apalutamida + ADT vs. docetaxel + ADT [HR 0.40 (0.31-0.52)].

Taxa de reações adversas graus 3 e 4 (crítico): os resultados favorecem o braço da apalutamida+ADT [HR 0.295 (0.195-0.443)].

Mortalidade relacionada com o tratamento (crítico): sem dados

## 7. Qualidade da evidência submetida

O estudo TITAN é um ensaio clínico de fase 3 multicêntrico, aleatorizado, controlado contra placebo, em dupla ocultação, que comparou o tratamento com apalutamida e terapêutica de privação androgénica (ADT) *versus* ADT e placebo em doentes com cancro de próstata metastizado

hormonossensível. Considera-se que não tem questões relevantes que baixem a qualidade da evidência.

A NMA tem algumas limitações que reduzem a qualidade da evidência, e que resultam dos dados disponíveis e não de deficiências na mesma, conforme descrito pelos autores, nomeadamente:

- Baixo número de estudos disponíveis;
- Limitação de comparações de resultados relevantes (os estudos disponíveis não estudavam as mesmas medidas de resultados);
- Variabilidade da definição de ADT nos vários estudos disponíveis;
- Variabilidade na definição de PFS nos vários estudos, o que levou a reportar PFS e rPFS separadamente;
- Embora o risco de viés da maior parte dos ensaios fosse baixo, os estudos CHAARTED e STAMPEDE tinham um alto risco de viés por serem abertos;
- Evidência de heterogeneidade estatística entre os estudos no que diz respeito a OS;
- No entanto, os ensaios eram globalmente comparáveis em termos do seu desenho, características dos doentes e medidas de resultados, pelo que se pode assumir que as diferenças identificadas não seriam modificadores de resultados do tratamento.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A evidência permite uma comparação com os comparadores selecionados, embora com um grau de incerteza considerável no que diz respeito a ADT+Docetaxel

## 9. Valor terapêutico acrescentado

O medicamento foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado (VTA) não quantificável face aos comparadores definidos (ADT e ADT+Docetaxel).



Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Face a ADT, com base em um ensaio clínico de fase 3 multicêntrico, aleatorizado, controlado contra placebo, em dupla ocultação verifica-se que:
  - Na sobrevivência livre de progressão imagiológica (rSLP) (PICO: variável importante), a mediana não foi atingida no grupo de apalutamida + ADT (134 eventos, 26% dos doentes) e foi de 22 meses no grupo placebo + ADT (231 eventos, 44% dos indivíduos). Os dados favoreceram o braço de apalutamida + ADT na melhoria de rSLP com vantagem significativa [HR 0,48 (IC 95%: 0.39 a 0.60;  $p < 0,0001$ )].
  - No tempo para a progressão do PSA (PICO: variável importante), a mediana não foi atingida no braço apalutamida + ADT [109 eventos (21% dos participantes)] e a mediana foi de 13 meses no braço placebo + ADT [302 eventos, (57% dos participantes)] (HR=0.259; 95% CI: 0.207, 0.323;  $p < 0.0001$ ).
- Face a ADT + docetaxel, com base numa *Network Meta Analysis* que incluiu os ensaios disponíveis para ADT + docetaxel com base numa revisão sistemática da literatura, verifica-se que:
  - Sobrevivência livre de progressão imagiológica (importante): Os resultados da NMA sobre rSLP favorecem o braço de apalutamida + ADT na melhoria de rSLP com intervalo credível relevante [HR 0,70 (IC 95%: 0.51, 0.96)].
  - Taxa de reações adversas graus 3 e 4 (crítico): os resultados favorecem o braço da apalutamida + ADT [HR 0.295 (0.195-0.443)].

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do apalutamida (APA) em combinação com terapia de privação androgénica (TPA) no tratamento de doentes adultos com cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS).

Os comparadores foram a utilização de TPA em monoterapia e TPA+docetaxel (DOC).

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada que incluiu os seguintes estádios: sobrevivência pré-progressão radiográfica (rPFS), sobrevivência pós-progressão (PPS) e morte. O estágio pré-progressão, a partir do qual se estima a evolução da coorte, inclui os doentes com CPmHS. Em cada ciclo, estes podem permanecer no estágio pré-progressão, transitar para o estágio pós-progressão ou morrer. A transição para o estágio pós-progressão resulta do desenvolvimento de resistência à castração, pelo que neste estágio estão incluídos os doentes resistentes à castração (CPmRC). No estágio PPS, os doentes seguem para linhas terapêuticas ativas subsequentes ou para melhores cuidados de suporte (BSC).

Para a rPFS, foram utilizados os dados da análise interina (24 meses) do ensaio clínico TITAN. Para a sobrevivência global (OS) foram utilizados dados da análise final (48 meses) do mesmo ensaio; no entanto, como houve crossover, a OS dos doentes em TPA foi ajustada através do método Rank Preserving Structural Failure Time Model.

De forma a prever a evolução da doença até à morte de todos os doentes (rPFS, OS e tempo em tratamento – TTD), os dados existentes foram extrapolados através de modelos paramétricos. Para rPFS e OS, no caso da comparação com TPA, a hipótese de proporcionalidade de riscos não foi violada, pelo que uma extrapolação conjunta, com o tratamento como co-variável, foi considerada o melhor método. A modelização da OS e da rPFS do comparador docetaxel (DOC)+TPA foi realizada aplicando os HR estimados na meta-análise em rede (NMA) às curvas de OS e de PFS estimadas para o braço TPA.

No estágio PPS, os doentes podem realizar até três linhas de tratamento, seguido de um período em BSC em que se assume a manutenção de terapêutica com TPA. A proporção de doentes a utilizar cada regime nas três linhas de tratamento baseou-se no ensaio TITAN. Os eventos adversos (EA) considerados no modelo correspondem aos EA de grau 3/4 reportados no ensaio TITAN e no ensaio STAMPEDE e que ocorreram com uma diferença de pelo menos 1% entre cada um dos braços.

No ensaio TITAN, aplicou-se o questionário EQ-5D-5L, cujos resultados na população ITT foram valorizados pelas preferências da população portuguesa. A informação recolhida no ensaio TITAN não foi suficiente para avaliar a desutilidade associada a cada EA, pelo que o modelo considerou o mesmo valor para todos os EA. Foi assumido um único valor de utilidade por estágio. Apesar destes valores serem referentes ao estudo TITAN, assumiu-se a sua aplicabilidade ao braço DOC + TPA.

O consumo de recursos de saúde (consultas, episódios de urgência, internamentos, meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDT) e medicação) foi estimado para o seguimento dos doentes, em cada estágio e fase de tratamento, incluindo o fim de vida. Os recursos foram estimados com base num painel de peritos especialistas em oncologia médica e urologia oncológica, e valorizados com base em fontes oficiais. A distribuição por opção de TPA (goserrelina, leuprorrelina, triptorrelina e degarrelix) baseou-se em dados de vendas relativos aos 12 meses prévios a março/abril 2020, de acordo com a dispensa em regime de hospital/farmácia comunitária, em Portugal, assumindo-se igual em PFS e PPS.

## 11. Conclusões

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

## 12. Referências bibliográficas

1. *Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer*, Kim N. Chi, M.D. et al., July 4, 2019, *N Engl J Med* 2019; 381:13-24
2. *Apalutamide in the Treatment of Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Systematic Literature Review (Report) Janssen SLR - 2655311 | 30-Sep 2020 | Version 2.*
3. *Apalutamide for the treatment of metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC)*, Janssen, Confidential, December 2020.