

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

NUBEQA (DAROLUTAMIDA)

Tratamento de homens adultos com cancro da próstata resistente à castração não-metastático (CPRCnm) com alto risco de desenvolverem doença metastática

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

16/12/2021

Data da decisão de deferimento	07/12/2021
Tipo de processo:	Avaliação prévia hospitalar
DCI (denominação comum internacional):	Darolutamida
Nome do medicamento:	Nubeqa
Apresentação(ões):	112 unidades, comprimido revestido por película, 300 mg, n.º de registo: 5794649
Titular da AIM:	Bayer AG
Estatuto quanto à dispensa:	MSRM restrita alínea b) do artigo 118º de D.L. nº 176/2006, de 30 de agosto
Indicações terapêuticas constantes do RCM:	NUBEQA está indicado para o tratamento de homens adultos com cancro da próstata resistente à castração não-metastático (CPRCnm) com alto risco de desenvolverem doença metastática (ver secção 5.1).
Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação:	A indicação constante do RCM

Resultado da avaliação farmacoterapêutica			
Subpopulação/indicação	Comparador utilizado	Grau de certeza	Valor Terapêutico Acrescentado (VTA)
<i>Homens adultos com cancro da próstata resistente à castração não-metastático (CPRCnm) com alto risco de desenvolverem doença metastática</i>	<i>Tratamento de privação androgénia</i>	<i>Sugestão</i>	<i>Valor terapêutico acrescentado moderado na adição de darolutamida a tratamento de privação androgénia em relação ao tratamento de privação androgénia isoladamente.</i>
Resultado da avaliação económica			
Técnica de análise	Comparador utilizado	Vantagem económica	
<i>Análise de custo-utilidade e análise de custo-efetividade</i>	<i>Tratamento de privação androgénia</i>	<i>Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Nubeqa (Darolutamida) 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.</i>	

Indicações terapêuticas financiadas:	Tratamento de homens adultos com cancro da próstata resistente à castração não-metastático (CPRCnm) com alto risco de desenvolverem doença metastática, que apresentam um tempo de duplicação do PSA sérico de 10 meses ou menos durante tratamento de privação androgénica, e que tenham <i>Performance Status</i> ECOG 0 ou 1.
Restrições ao financiamento:	A darolutamida deve ser usada apenas em doentes com carcinoma da próstata não metastático resistente à castração, que apresentam um tempo de duplicação do PSA sérico de 10 meses ou menos durante tratamento de privação androgénica, e que tenham Performance Status ECOG 0 ou 1.

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.

O cancro da próstata atinge homens em idades mais avançadas.

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, sendo que só cerca de 15% a 30% dos casos se apresentam como doença metastática.

Para os casos de carcinoma da próstata localizado com indicação terapêutica, o tratamento, quando indicado, inclui as opções de cirurgia ou radioterapia.

A presente indicação aplica-se ao subgrupo de doentes com cancro da próstata não metastático resistente à castração. Atendendo a que o tratamento primário com terapêutica de supressão androgénica isolado não está indicado, este subgrupo corresponde a doentes com recaída bioquímica de PSA sem expressão metastática (metastização oculta ou recaída de padrão loco-regional), submetidos a terapia de privação androgénica (TPA) nesse contexto e com progressão (i.e. desenvolvimento de resistência à castração) ainda sem expressão metastática da doença.

É de notar que no contexto de monitorização do PSA, a progressão de doença é inicialmente em geral assintomática, sendo o presente medicamento usado nesse contexto em que existe apenas escape do PSA. Mesmo uma fase inicial de doença metastática pode ser assintomática, quando detetada em exames de seguimento eletivos.

O carcinoma da próstata metastático continua a ser um problema, pelo elevado 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, hipercalcemia e fraturas patológicas. Outros locais de metastização (p.ex: ganglionar) podem levar também a tradução clínica sintomática.

No carcinoma da próstata com recaída bioquímica exclusiva procura-se por atrasar o aparecimento de doença metastática sintomática e aumentar a sobrevivência, evitando o sobre-tratamento de doentes para os quais a doença pode nunca afetar a sobrevivência e qualidade de vida. A recaída bioquímica precede em média 7 ou 8 anos a doença metastática com tradução clínica. Nem todos os doentes com recaída bioquímica vêm a desenvolver recaída clínica. Uma vez detetada a recaída bioquímica, o risco de se desenvolver doença metastática e de mortalidade específica pode ser estimado com base nos fatores clínicos e anatomopatológicos iniciais (T, PSA, Gleason) e cinética do PSA (tempo de duplicação, intervalo até escape de PSA).

A progressão de PSA é um sub-rogado aceite de recaída de carcinoma da próstata, mas a sobrevivência livre de doença metastática, sobrevivência específica e sobrevivência global são os objetivos clinicamente significativos usados para orientar decisões clínicas. A evidência publicada é limitada dada a baixa taxa de eventos e a necessidade de seguimento prolongado. Uma análise recente suporta a sobrevivência livre de doença metastática como o sub-rogado mais válido em relação à sobrevivência global.

O carcinoma da próstata localizado, resistente à castração, com risco elevado de metastização é definido cumulativamente por:

- Nível castrado de testosterona sérica (< 50 ng/dL ou 1.7 nmol/L);
- Progressão de PSA com 3 subidas consecutivas em análise sequenciais com pelo menos 1 semana de intervalo e com dois aumentos superiores a 50% sobre o valor de nadir, com um valor mínimo de PSA > 2 ng/mL;
- Sem evidência de doença metastática em TC (ou RMN) e cintigrafia óssea;
- Tempo de duplicação de PSA calculado inferior ou igual a 10 meses.

Em homens com carcinoma da próstata resistente à castração, não metastático em avaliação por TAC e cintigrafia óssea, os valores de PSA, velocidade de aumento do PSA e tempo de duplicação do PSA foram associados ao tempo para primeira metástase óssea, sobrevivência livre de metástases ósseas e sobrevivência global. A evolução destes parâmetros também ajuda a decidir nos doentes assintomáticos quando repetir a avaliação radiológica.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A darolutamida é um antagonista não esteroide do recetor de androgénio (RA), estruturalmente diferente de outros inibidores de recetor de androgénio, consistindo em 2 diastereómeros farmacologicamente ativos.

O desenvolvimento de resistência à castração é um fator pejorativo do prognóstico, no entanto têm-se vindo a perfilar várias alternativas terapêuticas.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela I: Subpopulações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Homens com carcinoma da próstata não metastático resistente à castração, com alto risco de doença metastática	Darolutamida + Terapêutica de privação androgénia	Terapêutica de privação androgénia

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

Tabela II: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Sobrevivência global	9	crítico
Sobrevivência livre de doença metastática	8	crítico
Qualidade de vida	8	crítico
Tempo para a progressão sintomática	6	importante
Eventos adversos	6	importante
Eventos adversos graves	8	crítico
Descontinuação de tratamento por toxicidade	6	importante

5. Descrição dos estudos avaliados

O estudo ARAMIS¹ foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 1.509 doentes, com cancro da próstata resistente à castração, não metastático, com duplicação do PSA em ≤ 10 meses, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem darolutamida (n= 955) ou placebo (n=554), continuando a receber terapêutica de privação androgénia, e avaliou a sobrevivência livre de metástases, com as metástases avaliadas por revisão radiográfica centralizada (TAC ou RMN do tórax, abdómen e pélvis) cada 16 semanas.

A hipótese primária era que darolutamida era superior ao placebo em termos de sobrevivência livre de metástases.

Crítérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos, com idades igual ou superior a 18 anos, com o diagnóstico citológica ou histologicamente confirmado de adenocarcinoma da próstata sem diferenciação neuro-endócrina ou características de pequenas células, resistente à castração (definido como três subidas consecutivas no nível de PSA com pelo menos uma semana de intervalo sob terapêutica de privação androgénica, resultando em dois aumentos superior a 50% sobre o nadir, com o último valor igual ou superior a 2 ng/mL apesar de níveis castração de testosterona sérica [50 ng/dL]).

Para serem elegíveis os doentes tinham de apresentar um tempo de duplicação do PSA igual ou inferior a 10 meses, um PSA superior a 2 ng/mL à entrada no estudo, e um estado funcional ECOG de 0 ou 1. Os doentes tinham de apresentar um estado hematológico, hepático e renal adequados.

Foram excluídos os doentes com história de doença metastática ou com presença de metástases detetáveis na avaliação radiográfica centralizada, que apresentassem doença loco-regional com necessidade de procedimentos de desobstrução urinária, previamente tratados com enzalutamida ou abiraterona, ou que tivessem sido previamente submetidos a quimioterapia ou imunoterapia para cancro da próstata.

Resultados

Fluxo de doentes

O estudo ARAMIS incluiu 1.509 doentes, dos quais 955 alocados ao grupo darolutamida, e 554 alocados ao grupo controlo. A data da primeira análise interina foi 3 de setembro de 2018. O tempo mediano de seguimento era 17,9 meses, sendo o tempo mediano de tratamento de 14,8 meses no grupo darolutamida de 11,0 meses no grupo placebo. Do total, 64,4% no grupo darolutamida e 36,1% no grupo placebo continuavam a receber tratamento.

Os motivos mais frequentes para a descontinuação de tratamento foram: eventos adversos (darolutamida 86/955 = 9,0%; placebo 47/554 = 8,5%), metástases confirmadas (darolutamida 112/955 = 11,7%; placebo 129/554 = 23,3%), decisão do investigador (darolutamida 54/955 = 5,7%; placebo 91/554 = 16,4%), e motivos pessoais (darolutamida 68/955 = 7,1%; placebo 78/554 = 14,1%).

Características basais dos doentes

Não se observaram diferenças significativas entre grupos de tratamento, em relação às características demográficas, índice de massa corporal, ou função renal ou hepática.

Em relação às características basais do cancro da próstata, estas em geral encontravam-se equilibradas entre grupos de tratamento, com exceção de uma maior proporção de doentes com gânglios linfáticos patológicos regionais no grupo placebo (28,5% vs. 17,1%). As características basais do cancro da próstata encontram-se descritas na Tabela III.

Tabela III: *Características basais do cancro da próstata*

	Darolutamida N = 955	Placebo N = 554
PSADT (CRF) (months) ^a		
n	955	554
Mean	4.8425	4.8876
StD	2.3555	2.2755
Min	0.744	0.662
Median	4.3890	4.6500
Max	10.991	13.194
Baseline value of PSADT (CRF), n (%)		
≤ 6 months	669 (70.1%)	371 (67.0%)
>6 months	286 (29.9%)	183 (33.0%)
Baseline value of PSADT (IVRS), n (%)		
≤ 6 months	667 (69.8%)	371 (67.0%)
> 6 months	288 (30.2%)	183 (33.0%)
Baseline osteoclast-targeted therapy (CRF), n (%) ^b		
No	919 (96.2%)	526 (94.9%)
Yes	36 (3.8%)	28 (5.1%)
Baseline osteoclast-targeted therapy (IVRS), n (%) ^b		
No	924 (96.8%)	522 (94.2%)
Yes	31 (3.2%)	32 (5.8%)
ECOG performance status, n (%)		
0	650 (68.1%)	391 (70.6%)
1	305 (31.9%)	163 (29.4%)
Gleason total score at initial diagnosis (Factor 1 + Factor 2), n (%)		
Missing	27 (2.8%)	17 (3.1%)
< 7	217 (22.7%)	142 (25.6%)
≥ 7	711 (74.5%)	395 (71.3%)
Primary tumor classification at initial diagnosis, n (%)		
Missing ^c	26 (2.7%)	15 (2.7%)
T1 Clinically inapparent tumor neither palpable not visible by imaging	19 (2.0%)	13 (2.3%)
T1a Tumor incidental histological finding in >5% of tissue resected	5 (0.5%)	0
T1b Tumor incidental histological finding in >5% of tissue resected	9 (0.9%)	1 (0.2%)
T1c Tumor identified by needle biopsy	99 (10.4%)	53 (9.6%)
T2 Tumor confined within prostate	110 (11.5%)	58 (10.5%)
T2a Tumor involves = one-half of one lobe	32 (3.4%)	27 (4.9%)
T2b Tumor involves > one-half of one lobe but not both lobes	55 (5.8%)	38 (6.9%)
T2c Tumor involves both lobes	97 (10.2%)	72 (13.0%)
T3 Tumor extends through the prostate capsule	172 (18.0%)	87 (15.7%)
T3a Extracapsular extension (unilateral or bilateral)	113 (11.8%)	49 (8.8%)
T3b Tumor invades seminal vesicle(s)	130 (13.6%)	80 (14.4%)
T4 Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external	42 (4.4%)	26 (4.7%)
TX Primary tumor cannot be assessed	46 (4.8%)	35 (6.3%)
Baseline presence of regional pathological lymph nodes by central imaging review, n (%) ^d		
No	792 (82.9%)	396 (71.5%)
Yes	163 (17.1%)	158 (28.5%)
Number of prior hormonal therapies ^e		
1	177 (18.5%)	103 (18.6%)
≥ 2	727 (76.1%)	420 (75.8%)
Not applicable	51 (5.3%)	31 (5.6%)
Time since becoming castration-resistant to start of study treatment (months)		
N	954	553
Mean	11.7117	12.7736

	Darolutamide N = 955	Placebo N = 554
StD	19.0278	22.8391
Min	0.033	0.099
Median	5.5355	5.9461
Max	170.368	233.016
Time since initial diagnosis to start of study treatment (months) ^f		
N	950	548
Mean	94.75	94.89
StD	55.33	59.44
Min	2.6	0.5
Median	86.15	84.23
Max	337.5	344.7
Time from start of first prior anti-androgen (AR inhibitors)^g to start of study treatment (months)		
N	633	349
Mean	61.956	64.276
StD	45.752	48.129
Min	2.23	2.96
Median	51.150	50.820
Max	232.82	229.57
Time from start of first prior ADT ^h to start of study treatment (months)		
N	953	551
Mean	76.138	75.981
StD	56.124	54.170
Min	0.92	2.92
Median	64.160	61.860
Max	644.35	386.63

Fonte: Extraído de referência 1

Tratamento anti-cancro subsequente em doentes que descontinuaram tratamento

Dos doentes que descontinuaram a medicação experimental, 29,5% no grupo darolutamida e 36,7% no grupo controlo receberam tratamento anti-cancro subsequente. Os medicamentos mais frequentemente utilizados, nos grupos darolutamida e controlo foram, respetivamente, docetaxel (49,0% e 50,8%), enzalutamida (18,0% vs. 14,6%), abiraterona (13,0% vs. 17,7%) e bicalutamida (5,0% vs. 6,2%).

Eficácia

Sobrevivência livre de doença metastática

Na análise primária, a mediana da sobrevivência livre de doença metastática foi de 40,37 meses (IC95% 34,33 a NA) no grupo darolutamida, e de 18,43 meses (IC95% 15,51 a 22,34) no grupo placebo, uma diferença de 21,94 meses (razão de riscos 0,413; IC95% 0,341 a 0,500; $p < 0,000001$).

O efeito do tratamento foi consistente para todos os subgrupos considerados.

Sobrevivência global

Na data da análise interina, quando tinham ocorrido 136 mortes, das 240 mortes estimadas como necessárias (58%), tinham morrido 58 doentes (10,5%) no grupo placebo, e 78 doentes (8,2%) no grupo controlo (razão de riscos 0,706; IC95% 0,501 a 0,994; $p = 0,0452$). A mediana de sobrevivência global não era estimável no grupo darolutamida (IC95% 44,45 a NE), nem no grupo placebo (IC95% NE a NE).

Na data da análise final, quando tinham ocorrido 254 mortes, das 240 mortes estimadas como necessárias, tinham morrido 106 doentes (19,1%) no grupo placebo, e 148 doentes (15,5%) no grupo darolutamida (razão de riscos 0,69; IC95% 0,53 a 0,88; $p = 0,00301$). A mediana de sobrevivência global não era estimável no grupo darolutamida (IC95% 56,97 a NE), nem no grupo placebo (IC95% 47,6 a NE). Assim, embora o número de eventos já tivesse sido atingido, os dados de sobrevivência global eram ainda imaturos. A taxa de sobrevivência aos 48 meses era de 71,2% (IC95% 0,65 a 0,77) no grupo darolutamida, e de 59,4% (IC95% 0,50 a 0,69) no grupo placebo.

O efeito do tratamento foi consistente para todos os subgrupos considerados.

Tempo até à progressão da dor

À data da análise interina, a mediana do tempo até à progressão da dor foi de 40,3 meses (IC95% 33,2 a 41,2) no grupo darolutamida, e de 25,4 meses (IC95% 19,1 a 29,6) no grupo placebo (razão de riscos 0,647; IC95% 0,533 a 0,785; $p = 0,000008$).

À data da análise final, a mediana do tempo até à progressão da dor não foi reportada. É apenas reportada a proporção de doentes que não tiveram um evento 'progressão da dor'. Este facto impede de avaliar o significado estatístico das diferenças observadas no efeito do tratamento sobre as outras medidas de efeito secundárias (tempo até ao início da primeira quimioterapia citotóxica para o cancro da próstata e tempo até ao primeiro evento esquelético sintomático). No grupo darolutamida 53% dos doentes (IC95% 47 a 60) e no grupo placebo 32% (IC95% 22 a 43) não tiveram um evento (razão de riscos 0,65 (IC95% 0,53 a 0,79; $p < 0,001$)).

Tempo até ao início da primeira quimioterapia citotóxica

À data da análise interina, a mediana do tempo até ao início da primeira quimioterapia citotóxica não era estimável (IC95% NE a NE) no grupo darolutamida, e de 38,2 meses (IC95% 35,6 a 41,9) no grupo placebo (razão de riscos 0,433; IC95% 0,314 a 0,595; $p < 0,000001$).

À data da análise final, a mediana do tempo até ao início da primeira quimioterapia citotóxica não era estimável (IC95% NE a NE) no grupo darolutamida, nem era estimável (IC95% NE a NE) no grupo placebo (razão de riscos 0,579; IC95% 0,444 a 0,755; $p = 0,000044$).

Contudo, esta diferença estatística não pode ser valorizável, uma vez que à data da análise final, a mediana do tempo até à progressão da dor (a medida de eficácia secundária anterior na hierarquia de testes) não foi reportada.

Tempo até ao primeiro evento esquelético sintomático

À data da análise interina, a mediana do tempo até ao primeiro evento esquelético sintomático não era estimável (IC95% NE a NE) no grupo darolutamida, nem era estimável (IC95% NE a NE) no grupo placebo (razão de riscos 0,428; IC95% 0,218 a 0,842; $p = 0,0113$). Esta diferença não atingiu o limiar de significância estatística definida ($p < 0,0005$).

À data da análise final, a mediana do tempo até ao primeiro evento esquelético sintomático também não era estimável (IC95% NE a NE) tanto no grupo darolutamida, como (IC95% NE a NE) no grupo placebo (razão de riscos 0,484; IC95% 0,287 a 0,815; $p = 0,0113$). Esta diferença não atingiu o limiar de significância estatística definida ($p < 0,0053$). Contudo, esta diferença estatística não pode ser valorizável, uma vez que à data da análise final, a mediana do tempo até à progressão da dor (uma medida de eficácia secundária anterior na hierarquia de testes) não foi reportada.

Qualidade de vida por escala validada

Trata-se de uma análise meramente exploratória. Para medir a qualidade de vida, utilizaram-se os questionários Brief pain inventory – short form (BPI-SF), Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P), European Quality of Life 5-Domain Scale (EQ-5D-3L), e the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Prostate Cancer Module (EORTC-QLQ-PR25). Globalmente, as respostas aos questionários sugerem que a darolutamida não parece agravar a qualidade de vida. No entanto, trata-se de uma análise exploratória, não ajustada para multiplicidade, em que os valores de p nominais não podem ser valorizados, e em que o limiar da diferença minimamente importante não foi atingido para nenhum dos questionários.

Segurança

As populações de segurança incluíram 954 doentes no grupo darolutamida, e 554 doentes no grupo controlo. À data da análise interina, observaram-se eventos adversos em 794 doentes (83,2%) no grupo darolutamida e em 426 doentes (76,9%) no grupo placebo. Observaram-se eventos adversos graves em 237 doentes (24,8%) no grupo darolutamida e em 111 doentes (20,0%) no grupo placebo. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 85 doentes (8,9%) no grupo darolutamida e 48 doentes (8,7%) no grupo placebo.

O tratamento com darolutamida esteve associado a um maior número de eventos adversos, mas estes eventos foram manejáveis. Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela IV e os eventos adversos de grau 3 mais frequentes apresentam-se na Tabela V.

Tabela IV: Eventos adversos mais frequentes (análise interina)

MedDRA PT Version 21.0	Darolutamide N = 954					Placebo N = 554				
	Total n (%)	EAIR per 100 PY ^a	Worst CTCAE grade			Total n (%)	EAIR per 100 PY ^a	Worst CTCAE grade		
			Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)			Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Fatigue	115 (12.1)	8.6	4 (0.4)	0	0	48 (8.7)	8.5	5 (0.9)	0	0
Back pain	84 (8.8)	6.3	4 (0.4)	0	0	50 (9.0)	8.8	1 (0.2)	0	0
Arthralgia	77 (8.1)	5.8	3 (0.3)	0	0	51 (9.2)	9.0	2 (0.4)	0	0
Diarrhoea	66 (6.9)	4.9	0	0	1 (0.1)	31 (5.6)	5.5	1 (0.2)	0	0
Hypertension	63 (6.6)	4.7	30 (3.1)	0	0	29 (5.2)	5.1	12 (2.2)	0	0
Constipation	60 (6.3)	4.5	0	0	0	34 (6.1)	6.0	0	0	0
Pain in extremity	55 (5.8)	4.1	0	0	0	18 (3.2)	3.2	1 (0.2)	0	0
Anaemia	53 (5.6)	4.0	8 (0.8)	0	0	25 (4.5)	4.4	2 (0.4)	0	0
Hot flush	50 (5.2)	3.7	0	0	0	23 (4.2)	4.1	0	0	0
Nausea	48 (5.0)	3.6	2 (0.2)	0	0	32 (5.8)	5.6	0	0	0
Urinary tract infection	47 (4.9)	3.5	6 (0.6)	0	0	28 (5.1)	4.9	3 (0.5)	0	0
Haematuria	41 (4.3)	3.1	10 (1.0)	0	0	27 (4.9)	4.8	7 (1.3)	0	0
Oedema peripheral	39 (4.1)	2.9	0	0	0	17 (3.1)	3.0	0	0	0
Pollakiuria	38 (4.0)	2.8	1 (0.1)	0	0	16 (2.9)	2.8	1 (0.2)	0	0
Headache	37 (3.9)	2.8	0	0	0	14 (2.5)	2.5	1 (0.2)	0	0
Musculoskeletal pain	37 (3.9)	2.8	1 (0.1)	0	0	11 (2.0)	1.9	1 (0.2)	0	0
Asthenia	36 (3.8)	2.7	2 (0.2)	0	0	19 (3.4)	3.3	2 (0.4)	0	0
Fall	36 (3.8)	2.7	8 (0.8)	0	0	23 (4.2)	4.1	4 (0.7)	0	0
Nasopharyngitis	36 (3.8)	2.7	0	0	0	21 (3.8)	3.7	0	0	0
Dizziness	35 (3.7)	2.6	2 (0.2)	0	0	14 (2.5)	2.5	1 (0.2)	0	0
Weight decreased	34 (3.6)	2.5	0	0	0	12 (2.2)	2.1	0	0	0
Urinary retention	33 (3.5)	2.5	15 (1.6)	0	0	36 (6.5)	6.3	11 (2.0)	0	0
Cough	29 (3.0)	2.2	1 (0.1)	0	0	11 (2.0)	1.9	0	0	0
Decreased appetite	28 (2.9)	2.1	2 (0.2)	0	0	16 (2.9)	2.8	1 (0.2)	0	0
Influenza	27 (2.8)	2.0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	9 (1.6)	1.6	0	0	0
Insomnia	26 (2.7)	1.9	0	0	0	10 (1.8)	1.8	1 (0.2)	0	0
Upper respiratory tract infection	25 (2.6)	1.9	0	0	0	9 (1.6)	1.6	0	0	0
Abdominal pain	24 (2.5)	1.8	0	1 (0.1)	0	12 (2.2)	2.1	1 (0.2)	0	0
Dyspnoea	24 (2.5)	1.8	2 (0.2)	0	1 (0.1)	15 (2.7)	2.6	3 (0.5)	0	0
Atrial fibrillation	22 (2.3)	1.6	5 (0.5)	1 (0.1)	0	8 (1.4)	1.4	1 (0.2)	1 (0.2)	0
Blood creatinine increased	22 (2.3)	1.6	1 (0.1)	0	0	14 (2.5)	2.5	0	2 (0.4)	0
Dysuria	21 (2.2)	1.6	1 (0.1)	0	0	26 (4.7)	4.6	5 (0.9)	0	0
Gynaecomastia	19 (2.0)	1.4	0	0	0	6 (1.1)	1.1	0	0	0
Pneumonia	19 (2.0)	1.4	8 (0.8)	1 (0.1)	1 (0.1)	11 (2.0)	1.9	3 (0.5)	1 (0.2)	0
Pyrexia	19 (2.0)	1.4	1 (0.1)	0	0	5 (0.9)	0.9	0	0	0
Pruritus	16 (1.7)	1.2	0	0	0	11 (2.0)	1.9	0	0	0
Urinary incontinence	14 (1.5)	1.0	0	0	0	12 (2.2)	2.1	0	0	0
Abdominal pain upper	12 (1.3)	0.9	1 (0.1)	0	0	13 (2.3)	2.3	1 (0.2)	0	0
Pelvic pain	12 (1.3)	0.9	0	0	0	12 (2.2)	2.1	0	0	0
Hydronephrosis	10 (1.0)	0.7	7 (0.7)	0	0	13 (2.3)	2.3	3 (0.5)	0	0

Fonte: Extraído de referência 1

Tabela V: Eventos adversos de grau 3 mais frequentes (análise interina)

MedDRA PT Version 21.0	Darolutamide N = 954 n (%)	Placebo N = 554 n (%)
Hypertension	30 (3.1%)	12 (2.2%)
Urinary retention	15 (1.6%)	11 (2.0%)
Haematuria	10 (1.0%)	7 (1.3%)
Anaemia	8 (0.8%)	2 (0.4%)
Fall	8 (0.8%)	4 (0.7%)
Pneumonia	8 (0.8%)	3 (0.5%)
Hydronephrosis	7 (0.7%)	3 (0.5%)
Neutrophil count decreased	6 (0.6%)	0
Urinary tract infection	6 (0.6%)	3 (0.5%)
Atrial fibrillation	5 (0.5%)	1 (0.2%)
Coronary artery disease	5 (0.5%)	0
Osteoarthritis	5 (0.5%)	1 (0.2%)
Urinary tract obstruction	5 (0.5%)	1 (0.2%)
Acute kidney injury	4 (0.4%)	2 (0.4%)
Aspartate aminotransferase increased	4 (0.4%)	0
Back pain	4 (0.4%)	1 (0.2%)
Fatigue	4 (0.4%)	5 (0.9%)
Intestinal obstruction	4 (0.4%)	0
Neutropenia	4 (0.4%)	0
Alanine aminotransferase increased	3 (0.3%)	0
Arthralgia	3 (0.3%)	2 (0.4%)
Bladder neoplasm	3 (0.3%)	0
Cataract	3 (0.3%)	1 (0.2%)
Hyperkalaemia	3 (0.3%)	3 (0.5%)
Hyponatraemia	3 (0.3%)	0
Myocardial infarction	3 (0.3%)	1 (0.2%)
Pyelonephritis	3 (0.3%)	0
Dyspnoea	2 (0.2%)	3 (0.5%)
Lymphopenia	2 (0.2%)	3 (0.5%)
Syncope	2 (0.2%)	3 (0.5%)
Dysuria	1 (0.1%)	5 (0.9%)

Fonte: Extraído de referência 1

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência global

Não se observaram diferenças na sobrevivência global entre grupos de tratamento à data da análise interina, tendo-se observado uma diferença com significado estatístico, favorecendo a darolutamida, à data da análise final.

Na data da análise interina, quando tinham ocorrido 136 mortes, das 240 mortes estimadas como necessárias (58%), tinham morrido 58 doentes (10,5%) no grupo placebo, e 78 doentes (8,2%) no grupo controlo (*razão de riscos* 0,706; IC95% 0,501 a 0,994; $p = 0,0452$). A mediana de sobrevivência global não era estimável no grupo darolutamida (IC95% 44,45 a NE), nem no grupo placebo (IC95% NE a NE).

Na data da análise final, quando tinham ocorrido 254 mortes, das 240 mortes estimadas como necessárias, tinham morrido 106 doentes (19,1%) no grupo placebo, e 148 doentes (15,5%) no grupo darolutamida (*razão de riscos* 0,69; IC95% 0,53 a 0,88; $p = 0,00301$). A mediana de sobrevivência global não era estimável no grupo darolutamida (IC95% 56,97 a NE), nem no grupo placebo (IC95% 47,6 a NE). Assim, embora o número de eventos já tivesse sido atingido, os dados de sobrevivência global eram ainda imaturos. A taxa de sobrevivência aos 48 meses era de 71,2% (IC95% 0,65 a 0,77) no grupo darolutamida, e de 59,4% (IC95% 0,50 a 0,69) no grupo placebo.

Sobrevivência livre de doença metastática

Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo darolutamida e o grupo controlo, favorecendo darolutamida.

Na análise primária, a mediana da sobrevivência livre de doença metastática foi de 40,37 meses (IC95% 34,33 a NA) no grupo darolutamida, e de 18,43 meses (IC95% 15,51 a 22,34) no grupo placebo, uma diferença de 21,94 meses (*razão de riscos* 0,413; IC95% 0,341 a 0,500; $p < 0,000001$).

Tempo para a progressão sintomática

Os resultados do tempo até à progressão sintomática deram resultados inconsistentes. Avaliado pelo tempo mediano até à progressão da dor, observou-se um aumento nesse tempo de 14,9 meses com darolutamida. À data da análise interina, a mediana do tempo até à progressão da dor foi de 40,3 meses (IC95% 33,2 a 41,2) no grupo darolutamida, e de 25,4 meses (IC95% 19,1 a 29,6) no grupo placebo (razão de riscos 0,647; IC95% 0,533 a 0,785; $p=0,000008$).

Contudo, quando avaliado pela mediana do tempo até ao primeiro evento esquelético sintomático, não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos de tratamento. Também à data da análise interina, a mediana do tempo até ao primeiro evento esquelético sintomático, não era estimável (IC95% NE a NE) no grupo darolutamida, nem era estimável (IC95% NE a NE) no grupo placebo (razão de riscos 0,428; IC95% 0,218 a 0,842; $p=0,0113$), e esta diferença não atingiu o limiar de significância estatística definida ($p<0,0005$).

Qualidade de vida por escala validada

Os dados do efeito do tratamento na qualidade de vida foram meramente exploratórios, não podendo ser usados para inferir o efeito do tratamento nesta medida de resultado.

Eventos adversos

Observaram-se mais eventos adversos com darolutamida, mas esta não levantou preocupações de segurança. À data da análise interina, observaram-se eventos adversos em 794 doentes (83,2%) no grupo darolutamida e em 426 doentes (76,9%) no grupo placebo.

Eventos adversos graves

Observaram-se mais eventos adversos graves com darolutamida, mas esta não levantou preocupações de segurança. Observaram-se eventos adversos graves em 237 doentes (24,8%) no grupo darolutamida e em 111 doentes (20,0%) no grupo placebo.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Não se observaram diferenças entre grupos de tratamento na proporção de doentes que descontinuaram tratamento por toxicidade. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 85 doentes (8,9%) no grupo darolutamida e 48doentes (8,7%) no grupo placebo.

7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade da evidência foi classificada como baixa para as *medidas de resultado* tempo para a progressão sintomática e qualidade de vida, como moderada para todas as outras *medidas de resultado*. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Esta classificação significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Avaliou-se a evidência sobre a eficácia e segurança comparativa da darolutamida na indicação de interesse submetida pelo TAIM e considerou que o estudo relevante era o estudo ARAMIS.

O estudo ARAMIS foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 1.509 doentes, com cancro da próstata resistente à castração, não metastático, com duplicação do PSA em ≤ 10 meses, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem darolutamida (n= 955) ou placebo (n= 554), continuando a receber terapêutica de privação androgénia, e avaliou a sobrevivência livre de metástases, com as metástases avaliadas por revisão radiográfica centralizada (TAC ou RMN do tórax, abdómen e pélvis) cada 16 semanas. A primeira medida de eficácia secundária era a sobrevivência global, tendo o estudo poder estatístico para avaliar diferenças nesta medida entre grupos de tratamento.

Para serem incluídos os doentes tinham de ter um diagnóstico confirmado de adenocarcinoma da próstata, apresentar resistência à castração definida como três subidas consecutivas no nível de PSA com pelo menos uma semana de intervalo sob terapêutica de privação androgénica, resultando em dois aumentos superior a 50% sobre o nadir, com o último valor igual ou superior a 2 ng/mL apesar de níveis

castração de testosterona sérica [50 ng/dL]), tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1, e tinham de apresentar um tempo de duplicação do PSA igual ou inferior a 10 meses.

As características basais do cancro da próstata, encontravam-se em geral equilibradas entre grupos de tratamento. Contudo, observava-se uma maior proporção de doentes com gânglios linfáticos patológicos regionais no grupo placebo (28,5% vs. 17,1%). Este desequilíbrio pode favorecer o grupo darolutamida.

A darolutamida reduziu a mortalidade em 31%, e aumentou o tempo mediano de sobrevivência livre de doença metastática em 22 meses, sem levantar preocupações relevantes de segurança. Não foi possível avaliar o efeito do tratamento na qualidade de vida, por esta ter sido uma medida meramente exploratória, mas o tratamento com darolutamida não parece estar associado a agravamento da qualidade de vida.

Em termos de sobrevivência global, na data da análise final, quando tinham ocorrido 254 mortes, das 240 mortes estimadas como necessárias, tinham morrido 106 doentes (19,1%) no grupo placebo, e 148 doentes (15,5%) no grupo darolutamida (razão de riscos 0,69; IC95% 0,53 a 0,88; $p=0,00301$). A mediana de sobrevivência global não era estimável no grupo darolutamida (IC95% 56,97 a NE), nem no grupo placebo (IC95% 47,6 a NE). Assim, embora o número de eventos já tivesse sido atingido, os dados de sobrevivência global eram ainda imaturos. A taxa de sobrevivência aos 48 meses era de 71,2% (IC95% 0,65 a 0,77) no grupo darolutamida, e de 59,4% (IC95% 0,50 a 0,69) no grupo placebo.

Em termos de sobrevivência livre de doença metastática, na análise primária, a mediana da sobrevivência livre de doença metastática foi de 40,37 meses (IC95% 34,33 a NA) no grupo darolutamida, e de 18,43 meses (IC95% 15,51 a 22,34) no grupo placebo, uma diferença de 21,94 meses (razão de riscos 0,413; IC95% 0,341 a 0,500; $p<0,000001$).

Em termos de mediana do tempo até à progressão da dor, à data da análise interina, a mediana do tempo até à progressão da dor foi de 40,3 meses (IC95% 33,2 a 41,2) no grupo darolutamida, e de 25,4 meses (IC95% 19,1 a 29,6) no grupo placebo (razão de riscos 0,647; IC95% 0,533 a 0,785; $p=0,000008$).

Contudo, na análise final, não é reportado o efeito do tratamento sobre esta medida de efeito indiciando a existência de reporte seletivo de resultados. Como esta medida era a segunda, a seguir à sobrevivência global, na sequência hierarquizada de testes para análise do efeito do tratamento nas medidas de resultado secundárias, os resultados das outras medidas (tempo até ao início da primeira quimioterapia citotóxica para o cancro da próstata e tempo até ao primeiro evento esquelético sintomático) não podem ser usados para inferir o efeito do tratamento.

Em termos de qualidade de vida, os resultados foram meramente exploratórios, mas parecem sugerir que o tratamento com darolutamida não está associado a agravamento da qualidade de vida.

No que diz respeito a eventos adversos, a darolutamida parece apresentar um perfil de toxicidade manejável, sendo que em geral não se observaram diferenças entre darolutamida e placebo.

No estudo ARAMIS o alto risco foi definido por um tempo de duplicação do PSA sérico de 10 meses ou menos durante tratamento de privação androgénica, pelo deverá ser este o critério de risco a utilizar na prática clínica para decidir do uso da darolutamida. Os doentes deverão apresentar um bom estado funcional. O tratamento deverá continuar até à progressão radiográfica da doença ou aparecimento de toxicidade inaceitável.

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa, devido aos problemas metodológicos relacionados com o efeito do tratamento na qualidade de vida. A confiança nos resultados de sobrevivência global é reduzida pela imaturidade dos dados.

9. Valor terapêutico acrescentado

Considerou-se que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado moderado na adição de darolutamida a tratamento de privação androgénica em relação ao tratamento de privação androgénica isoladamente, baseada nos seguintes factos:

- Um estudo de fase 3 (ARAMIS), aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 1.509 doentes, com cancro da próstata resistente à castração, não metastático, com duplicação do PSA em ≤ 10 meses, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem darolutamida (n= 955) ou placebo (n= 554), continuando a receber terapêutica de privação androgénia, indicou que a darolutamida reduziu a mortalidade em 31% (razão de riscos 0,69; IC95% 0,53 a 0,88; $p=0,00301$), e aumentou o tempo mediano de sobrevivência livre de doença metastática em 22 meses (40,4 meses [IC95% 34,3 a NA] no grupo darolutamida, e de 18,4 meses [IC95% 15,5 a 22,3] no grupo placebo [razão de riscos 0,413; IC95% 0,341 a 0,500; $p<0,000001$], sem agravamento da qualidade de vida, e sem levantar preocupações relevantes de segurança.

A darolutamida deve ser usada apenas em doentes com carcinoma da próstata não metastático resistente à castração, que apresentam um tempo de duplicação do PSA sérico de 10 meses ou menos durante tratamento de privação androgénica, e que tenham Performance Status ECOG 0 ou 1.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica da darolutamida em combinação com terapêutica de privação androgénica (ADT), comparado com ADT, no tratamento de homens adultos com cancro da próstata resistente à castração não-metastático (CPRCnm) com alto risco de desenvolver doença metastática, na perspetiva do SNS.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência particionada com três estádios de saúde, que representam a progressão da doença: doentes livres de progressão metastática, doentes com progressão metastática e morte. Os doentes livres de progressão metastática estão em risco de progressão e de morte, e os doentes com progressão metastática estão em risco de morte.

O modelo foi informado por modelos de sobrevivência paramétricos (ou curvas), estimados a partir do ensaio clínico ARAMIS. Os modelos foram estimados separadamente para o braço da darolutamida e para o braço placebo (que informou a simulação para a opção ADT), mas os mesmos modelos de sobrevivência foram escolhidos. Ambos os modelos foram estimados a partir dos dados do estudo ARAMIS, mas censurando os doentes com metástases ao início do estudo. Além dos modelos de

sobrevivência, o modelo económico usa a mortalidade da população portuguesa como limiar. O horizonte temporal foi limitado a 100 anos de idade.

O modelo considerou os efeitos adversos de grau 3 e 4 relacionados com o tratamento inicial que ocorreram em pelo menos 5% dos doentes no estudo ARAMIS. A duração dos efeitos adversos foi obtida de submissões ao NICE de outros medicamentos.

As estimativas de qualidade de vida em saúde para o estágio livre de metástases foram obtidas do estudo ARAMIS, com base no EQ-5D-3L.

O modelo incluiu os custos relacionados com:

- tratamento com darolutamida + ADT ou ADT;
- tratamentos subsequentes;
- monitorização;
- cuidados paliativos;
- gestão de efeitos adversos.

Os tratamentos subsequentes, a sua utilização e a duração foram obtidas com base num painel de peritos clínicos portugueses para o caso-base. De acordo com o painel de peritos, os tipos e distribuição de tratamentos subsequentes são semelhantes para os dois braços.

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. *A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Report no PH-39723. Version 1.0. 8 February 2019.*