RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

XTANDI (ENZALUTAMIDA)

no tratamento de homens adultos com cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) em combinação com terapêutica de privação androgénica.

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

16 DE OUTUBRO DE 2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 29/09/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Enzalutamida

Nome do medicamento: Xtandi

Apresentação: *112 Unidades, comprimido revestido por película, 40 mg, nº registo 5779954.*

Titular da AIM: Astellas Pharma Europe B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento de homens adultos com cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) em combinação com terapêutica de privação androgénica.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Xtandi (Enzalutamida) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: Tratamento de homens adultos com cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) em combinação com terapêutica de privação androgénica.

Face a terapêutica de privação androgénica isoladamente, existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de enzalutamida em combinação com terapêutica de privação androgénica.

Face a docetaxel em combinação com terapêutica de privação androgénica, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de enzalutamida em combinação com terapêutica de privação androgénica.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Xtandi (Enzalutamida), procedeu-se à análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

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. Em Portugal, segundo dados do Registo Oncológico Nacional, são diagnosticados 5140 novos casos por ano, o que corresponde a uma incidência de 50,1 casos por cada 100.000 habitantes. Em 2015 verificaram-se 1723 óbitos por cancro da próstata, correspondendo a uma taxa de mortalidade padronizada de 19,3 óbitos por 100.000 habitantes.

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 de alto risco. O número de doentes em Portugal que corresponde a este subgrupo não é medido diretamente. A metodologia usada para estimar o número de doentes a atribuir baseia-se no Registo Oncológico.

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 morbilidade 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.

A população de doentes com carcinoma da próstata metastático é muito heterogénea. Vários fatores prognósticos têm sido sugeridos. A localização e volume de doença são relevantes, mas não existe consenso quanto à sua definição. Nos ensaios clínicos o número e localização das metástases ósseas e a presença de doença visceral são os mais usados.

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 enzalutamida é um inibidor forte da sinalização dos recetores de androgénios que bloqueia vários passos da via de sinalização destes recetores. A enzalutamida inibe de forma competitiva a ligação dos androgénios aos recetores de androgénios, e consequentemente, inibe a translocação nuclear dos recetores ativados e inibe a associação dos recetores de androgénios ativados ao ADN, mesmo no caso de sobre-expressão dos recetores de androgénios e nas células cancerosas prostáticas resistentes aos antiandrogénios. Nos estudos pré-clínicos, a enzalutamida não revelou atividade agonista dos recetores de androgénios. 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 (ADT) 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 (ADT) – desde a publicação dos estudos CHAARTED e STAMPEDE que a associação de ADT com docetaxel tem constituído o regime standard utilizado na prática clínica.

Para efeitos da avaliação neste procedimento consideram-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 ADT 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.

A dose recomendada é de 160 mg de enzalutamida (quatro cápsulas moles de 40 mg), numa única dose diária, por via oral. A castração médica com um análogo da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH) deve ser continuada durante o tratamento de doentes que não foram submetidos a castração cirúrgica.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de enzalutamida "*no tratamento de homens adultos com cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) em combinação com terapêutica de privação androgénica*".

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de enzalutamida.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes com carcinoma da próstata metastático hormonossensível	▪ Enzalutamida em combinação com terapêutica de privação androgénica	▪ Terapêutica de privação androgénica isolada ▪ Docetaxel + terapêutica de privação androgénica (com ou sem prednisolona)

Termos de comparação

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose recomendada é de 160 mg de enzalutamida (quatro cápsulas moles de 40 mg), numa única dose diária, por via oral. Em associação com: - Terapêutica de privação androgénica: 1) castração cirúrgica (orquidectomia bilateral) 2) castração química: 2.1 - Agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH): - Leuprorrelina 22,5 mg administração única subcutânea 3/3 meses; - Triptorrelina 3,75 mg administração intramuscular profunda 28/28 dias. - Goserrelina 3,6 mg administração subcutânea 28/28 dias; 2.2 - Antagonistas da LHRH - Degarrelix: dose inicial - 240 mg sob a forma de 2 injeções subcutâneas consecutivas de 120mg cada; dose de manutenção – administração mensal 80mg sob a forma de injeção subcutânea.
	Medicamento comparador	- Terapêutica de privação androgénica: 1) castração cirúrgica (orquidectomia bilateral) 2) castração química: 2.1 - Agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH): - Leuprorrelina 22,5 mg administração única subcutânea 3/3 meses; - Triptorrelina 3,75 mg administração intramuscular profunda 28/28 dias. - Goserrelina 3,6 mg administração subcutânea 28/28 dias; 2.2 - Antagonistas da LHRH - Degarrelix: dose inicial - 240 mg sob a forma de 2 injeções subcutâneas consecutivas de 120mg cada; dose de manutenção – administração mensal 80mg sob a forma de injeção subcutânea.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em "críticos" e "importantes mas não críticos".

Tabela 3: Outcomes e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	9	Crítico
Qualidade de vida	8	Crítico
Tempo até à resistência à castração	6	Importante
Tempo até à progressão da dor	6	Importante
Tempo até próximo evento ósseo sintomático	7	Critico
Tempo para a progressão do PSA	5	Importante
Sobrevivência livre de progressão imagiológica	6	Importante
Eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos de grau 3 ou 4	7	Crítico
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Critico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Critico

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura (RSL) para identificar estudos que comparassem enzalutamida com os comparadores de interesse (terapêutica de privação androgénica em monoterapia e docetaxel em combinação com terapêutica de privação androgénica), na população de interesse (cancro da próstata metastático hormossensível), tendo identificado 25 estudos elegíveis para uma meta-análise em rede, dos quais cinco estudos (ARCHES4, STAMPEDE-15, CHAARTED6, GETUG7, ENZAMET8) incluíam a intervenção ou os comparadores de interesse.

O TAIM submeteu um relatório de uma meta-análise em rede, tendo por base os estudos identificados na revisão sistemática da literatura. Este relatório foi considerado relevante para a presente avaliação.

O TAIM submeteu também cópia da publicação de uma meta-análise em rede (Marchioni et al)[9.] Esta meta-análise em rede incluiu os 5 estudos referidos no parágrafo 5.1., e apresentou dados comparativos de "eventos adversos de grau 3 a 5", que não foram reportados na meta-análise referida anteriormente. Contudo, a meta-análise de Marchioni et al apresenta limitações importantes. Como referido, o estudo ENZAMET foi incluído na rede de evidência, e este estudo comparou enzalutamida com antiandrogéneos não esteroides [bicalutamida, nilutamida, ou flutamida], ambos em associação com ADT. O estudo ENZAMET foi utilizado para comparar enzalutamida mais ADT com docetaxel mais ADT e com ADT em monoterapia, tendo a ligação à rede sido feita através de um conjunto de seis estudos (dados do estudo referido no parágrafo 5.1.). Contudo, esta informação não consta do relatório publicado do estudo de Marchioni et al, não sendo claro através de que estudos foi feita a ligação à rede. Adicionalmente, após a inclusão de 88 doentes, o protocolo do estudo ENZAMET foi alterado (versão 2) para permitir a administração de docetaxel. Como consequência, os grupos enzalutamida e antiandrogéneos não esteroides receberam doxetacel, respetivamente, em 45,0% e 44,0% dos doentes. Assim, para que os dados pudessem ser analisados seria necessário ter acesso a dados individuais de doentes e ter excluído os doentes tratados com docetaxel. Como esta exclusão não foi efetuada, os dados não são interpretáveis. Assim, considerou-se que a meta-análise em rede de Marchioni et al não era informativa para a tomada de decisão. Por este motivo, esta meta-análise não será mais referida neste relatório.

De notar, o TAIM submeteu dados de qualidade de vida relativos ao estudo ARCHES, que comparava enzalutamida mais ADT com ADT. Neste estudo, 280 doentes no grupo de enzalutamida + ADT e 274 doentes no grupo placebo + ADT apresentaram uma diminuição de pelo menos 10 pontos na pontuação total do FACT-P ("deterioração"), em comparação com a avaliação basal. Não se verificou diferença com significado estatístico no tempo até à deterioração da qualidade de vida com base na pontuação total do FACT-P, entre o grupo enzalutamida + ADT e o grupo placebo + ADT (razão de riscos 0.96, IC 95% 0.81-1.14). Contudo, como a qualidade de vida não foi incluída na meta-análise em rede (e, consequentemente, não inclui toda a evidência identificada), estes dados não foram avaliados.

Descrição dos estudos avaliados

Revisão sistemática e comparações indiretas entre tratamentos

Métodos

Identificação de informação

A empresa submeteu uma revisão sistemática da literatura (RSL) que teve por objetivo identificar estudos aleatorizados sobre eficácia e segurança de vários regimes terapêuticos no tratamento do cancro da próstata metastático hormonossensível, dos quais três eram intervenções de interesse: enzalutamida, terapêutica de privação androgénica e docetaxel.

A pesquisa foi realizada em março de 2020. Esta análise teve por objetivo fazer uma comparação entre múltiplos tratamentos, de forma direta e indireta (meta-análise em rede).

A pesquisa incluiu as seguintes bases de dados: Medline, Embase e Cochrane Library.

Resultados

Identificação de informação

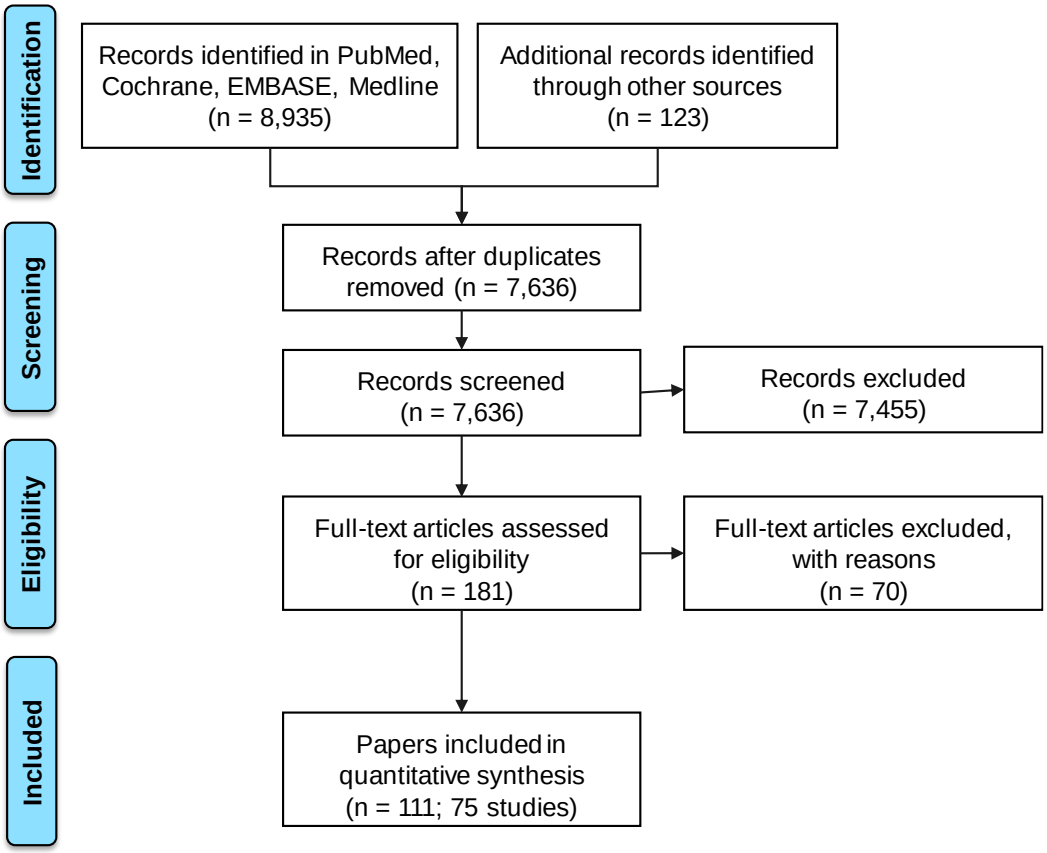
A revisão sistemática da literatura identificou 9.058 citações, tendo após revisão de *abstracts* e textos completos sido identificados 111 citações referentes a 75 estudos. Vinte e cinco estudos foram incluídos na meta-análise em rede. Os restantes 50 estudos foram excluídos por motivos devidamente justificados.

Destes 25 estudos, um estudo (ARCHES) comparava enzalutamida mais terapêutica de privação androgénica (ADT) com placebo mais ADT e três estudos (STAMPEDE-1, CHAARTED, GETUG) comparavam docetaxel mais ADT com placebo mais ADT. Estes estudos permitiam comparar enzalutamida mais ADT com dois comparadores de interesse (ADT e docetaxel mais ADT). O TAIM incluiu um estudo adicional de enzalutamida mais ADT (ENZAMET), que comparava enzalutamida mais ADT com antiandrogéneos não esteroides mais ADT, que foi ligado à rede através de um conjunto de treze estudos (DAPROC, EORTC30853, IPCSG, Tyrrel et al, INTERGROUP study 0036, Navratil et al, NTR 130, Beland et al 1991, SWOG-8894, Janknegt et al, Beland et al 1988, Namer et al, Zalcberg et al) que comparavam antiandrogéneos não esteroides mais ADT com placebo mais ADT. Contudo, estes estudos apenas reportam resultados para a população global, pelo que a análise de subgrupos e, nomeadamente, a comparação em doentes com volume tumoral alto vs volume tumoral baixo, requeria que o tratamento com antiandrogéneos não esteroides, fosse considerado equivalente a placebo. Considerou-se que se trata de um pressuposto não provado, pelo que os resultados em função do volume tumoral não foram relatados.

Os dados da pesquisa sistemática da literatura podem ser observados na Figura 1.

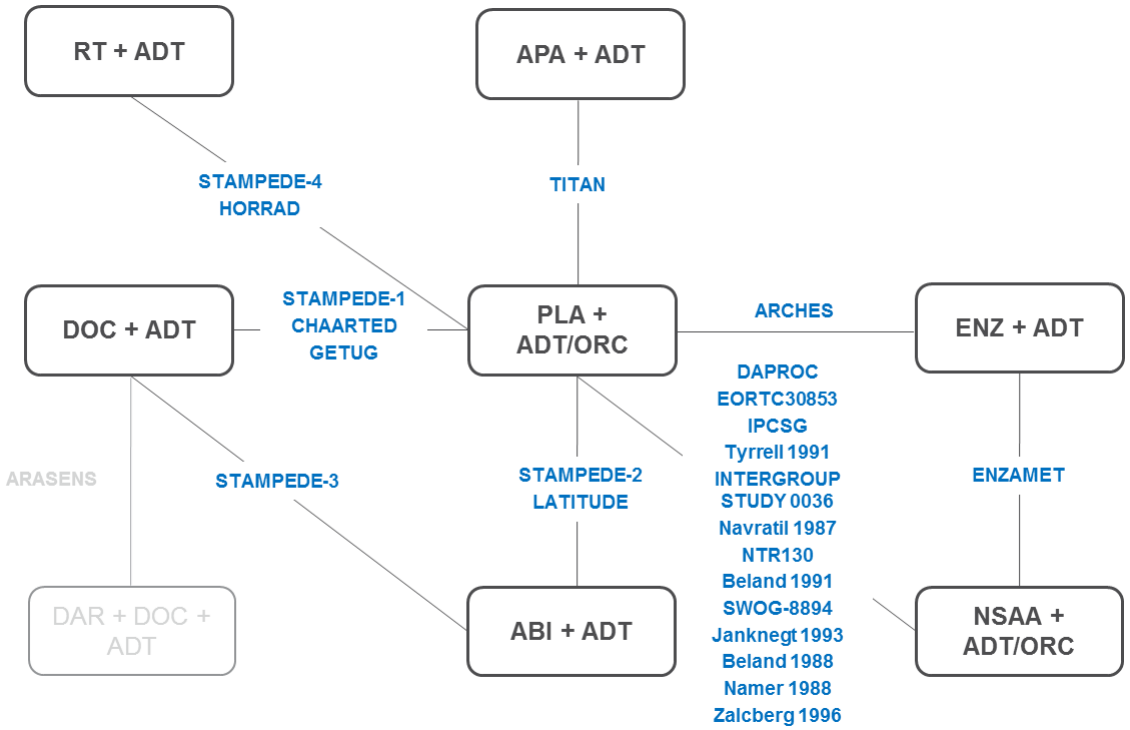
A rede de evidência pode ser observada na Figura 2.

Figura 1: *Resultados da revisão sistemática da literatura*



Fonte: extraído de Ref 2

Figura 2: *rede de evidência*



Fonte: extraído de Ref. 2

Características dos estudos incluídos

Descrevem-se de seguida as características dos 5 estudos com as intervenções de interesse que foram incluídos nas comparações indiretas entre tratamentos.

Estudo ARCHES[4]

O estudo ARCHES foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que teve lugar em 202 centros da América do Norte, América Latina, Europa e Ásia (Portugal não participou), que incluiu 1.150 doentes adultos, com cancro da próstata metastizado hormonossensível, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem enzalutamida por via oral, na dose de 160 mg por dia ou placebo, ambos em associação com ADT, e avaliou a sobrevivência livre de progressão radiográfica.

O estudo incluiu doentes adultos, com cancro da próstata metastático hormonossensível, de novo ou após recorrência de tratamento local anterior, com um estado funcional ECOG de 0 ou 1. As metástases

foram diagnosticadas pelo investigador com base em cintigrafia óssea, TAC ou RMN. Podiam ser incluídos doentes com tratamento prévio com ADT ou até seis ciclos de quimioterapia com docetaxel.

Foram excluídos os doentes com progressão da doença enquanto medicados com ADT ou docetaxel antes da aleatorização.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem enzalutamida por via oral, na dose de 160 mg por dia (n= 574) ou placebo (n= 576), ambos em associação com ADT, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por tratamento prévio com docetaxel (não vs 1 a 5 ciclos vs 6 ciclos) e volume da doença (baixo vs alto). A doença de alto volume foi definida pela presença de metástases viscerais ou presença de quatro ou mais lesões ósseas sendo que pelo menos uma dessas metátases ósseas tinha de estar localizada fora da coluna e da pélvis. O tratamento continuou até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A medida de resultado primária selecionada foi a sobrevivência livre de progressão radiográfica, avaliada por revisão centralizada, definida como o tempo até à primeira evidência radiográfica de progressão da doença ou morte de qualquer causa. As medidas de resultado secundárias foram o tempo até à progressão PSA, o tempo até ao início de novo tratamento antineoplásico, taxa de PSA indetetável (<0,2 ng/mL), taxa de resposta objetiva, tempo até à deterioração de sintomas urinários (Quality of Life PRostate Specific questionnaire 25) e sobrevivência global.

A análise final PFSr estava planeada ter lugar quando tivessem ocorrido 262 eventos PFSr, para detetar uma razão de riscos de 0,67, com um poder de 90%, a um nível de significância de 5% (bilateral). As análises secundárias foram realizadas na altura da análise final PFSr, a um nível de significância de 5%, usando a seguinte sequência: Tempo até à progressão PSA – tempo até ao início de nova terapêutica antineoplásica – taxa de declínio do PSA – taxa de resposta objetiva – tempo até à deterioração de sintomas urinários – sobrevivência global. Para manter o erro de tipo I em 0,05 foi utilizada uma estratégia de testes paralelos entre sobrevivência global (erro de tipo I alocado 0,04) e as outras cinco medidas secundárias (erro de tipo I alocado 0,01).

Em relação às características basais, respetivamente nos grupos enzalutamida e placebo, a mediana de idade era de 70 anos, a proporção de doentes de raça branca era 81,2% e 79,9%; da Europa 59,4% e

59,7%; ECOG 1 21,8% e 23,1%; pontuação total de Gleason ≥8 era 67,2% e 64,8%; metástases confirmadas em 93,4% e 92,2%; com apenas metástases em tecidos moles 8,9% e 7,8%; metástases distantes (M1) estavam presentes em 70,0% e 63,4%; apresentavam volume tumoral alto 61,7% e 64,8%; tinham sido previamente submetidos a prostatectomia radical 12,5% e 15,5%; tinham recebido previamente 6 ciclos de docetaxel 15,5% e 15,8%; e estavam a receber ADT há mais de 3 meses 21,1% e 20,8%.

Estudo STAMPEDE-1[5]

O estudo STAMPEDE-1 foi um estudo multicêntrico, de fase 2/3, aleatorizado, aberto, que teve lugar em 100 centros do Reino Unido e da Suíça, que incluíu 2.962 doentes adultos, com cancro da próstata metastizado, gânglio positivo, ou localmente avançado, hormonossensível, não previamente tratados, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1:1:1, para receberem hormonoterapia (n= 1184), hormonoterapia mais ácido zoledrónico (n= 593), hormonoterapia mais docetaxel (n= 592), ou hormonopterapia mais ácido zoledrónico mais docetaxel (n= 593), e avaliou a sobrevivência global.

O estudo incluiu doentes adultos, com cancro da próstata metastizado, gânglio positivo, ou localmente avançado (com pelo menos dois de T3/4, pontuação de Gleason de 8-10, e PSA superior ou igual a 40 ng/mL); ou previamente tratados com cirurgia radical, radioterapia, ou ambas, e com recorrência com características de alto risco. Todos os doentes eram candidatos a hormonoterapia prolongada, e não podiam estar a receber hormonoterapia há mais de 12 semanas.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 2:1:1:1, para receberem hormonoterapia (n= 1184), hormonoterapia mais ácido zoledrónico (n= 593), hormonoterapia mais docetaxel (n= 592), ou hormonopterapia mais ácido zoledrónico mais docetaxel (n= 593), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por hospital, idade, presença de metástases, uso previsto de radioterapia, envolvimento ganglionar, estado funcional OMS, tratamento hormonal previsto, e uso regular de aspirina ou outro anti-inflamatório não esteroide.

A medida de resultado primária selecionada foi a sobrevivência global.

No basal, nos grupos hormonoterapia e hormonoterapia mais docetaxel, respetivamente, a mediana de idade era de 65 anos; pontuação total de Gleason ≥8 era 68,0% e 74,0%; metástases confirmadas em

61,0%; com apenas metástases ósseas 54,0% e 52,0%; e metástases distantes (M1) estavam presentes em 58,0% e 59,0%.

Estudo CHAARTED[6]

O estudo CHAARTED foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 790 doentes adultos, com cancro da próstata metastizado hormonossensível, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem ADT mais docetaxel, na dose de 75 mg por metro quadrado de superfície corporal, em ciclos de 3 semanas, durante 6 ciclos (n= 397) ou ADT isoladamente (n= 393), e avaliou a sobrevivência global.

O estudo incluiu doentes adultos, com cancro da próstata metastático hormonossensível, de novo ou após recorrência de tratamento local anterior, com um estado funcional ECOG de 0 a 2. Podiam ser incluídos doentes com tratamento prévio com ADT no contexto adjuvante se o tratamento tivesse sido iniciado há não mais de 24 meses. Os doentes tratados com ADT em contexto metastático se o tratamento tivesse sido iniciado há não mais de 120 dias e não se observasse progressão da doença.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem ADT mais docetaxel, na dose de 75 mg por metro quadrado de superfície corporal ou ADT isoladamente, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por idade (<70 anos vs ≥70 anos), estado funcional ECOG (0 ou 1 vs 2), uso previsto de bloqueio androgénico por mais de 30 dias (sim vs não), uso de denosumab ou ácido zoledrónico (sim vs não), duração de tratamento adjuvante com ADT (<12 meses vs ≥12 meses), e extensão de metástases (alto volume vs baixo volume). A doença de alto volume foi definida pela presença de metástases viscerais ou presença de quatro ou mais lesões ósseas sendo que pelo menos uma dessas metátases ósseas tinha de estar localizada fora da coluna e da pélvis. O tratamento continuou até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A medida de resultado primária selecionada foi a a sobrevivência global.

Em relação às características basais, respetivamente nos grupos ADT mais docetaxel e ADT em monoterapia, a mediana de idade era de 64 e 63 anos, a proporção de doentes de raça branca era 86,6% e 84,0%; ECOG 1 28,7% e 29,3%; ECOG 2 1,5%; pontuação total de Gleason ≥8 era 60,7% e 61,8%;

apresentavam volume tumoral alto 66,2% e 63,6%; tinham sido previamente submetidos a prostatectomia radical 20,4% e 18,6%; e tinham recebido ADT adjuvante 4,5% e 4,1%.

Estudo GETUG[7]

O estudo CHAARTED foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, aberto, realizado em França, que incluiu 385 doentes adultos, com cancro da próstata metastizado hormonossensível, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem ADT mais docetaxel, na dose de 75 mg por metro quadrado de superfície corporal, em ciclos de 21 dias, durante 9 ciclos (n= 192) ou ADT isoladamente (n= 193), e avaliou a sobrevivência global.

O estudo incluiu doentes adultos, com cancro da próstata metastático hormonossensível, de novo ou após recorrência de tratamento anterior, com um estado funcional ECOG de 0 a 2.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem ADT mais docetaxel, na dose de 75 mg por metro quadrado de superfície corporal ou ADT isoladamente, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por tratamento sistémico prévio para o cancro da próstata, tratamento sistémico prévio para a recorrência bioquímica, e grupos de risco como definido por Glass et al.

Inicialmente, a doença não foi classificada em baixo e alto volume, sendo estes dados colhidos de forma retrospetiva. A doença de alto volume foi definida pela presença de metástases viscerais ou presença de quatro ou mais lesões ósseas sendo que pelo menos uma dessas metátases ósseas tinha de estar localizada fora da coluna e da pélvis. O tratamento continuou até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A medida de resultado primária selecionada foi a sobrevivência global.

Em relação às características basais, respetivamente nos grupos ADT mais docetaxel e ADT em monoterapia, a mediana de idade era de 63 e 64 anos, ECOG (1 ou 2) 1% e 4%; pontuação total de Gleason ≥8 era 55% e 59%; apresentavam volume tumoral alto 48,0% e 47,0%; apresentavam metástases à data de diagnóstico 67,0% e 76,0%, e tinham metástases após tratamento para doença local 33,0% e 24,0%.

Estudo ENZAMET[8]

O estudo ENZAMET foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 6 países (Austrália, Canadá, Irlanda, Nova Zelândia, Reino Unido, e EUA), de fase 3, aleatorizado, aberto, que teve lugar em 83 centros, que incluiu 1.125 doentes adultos, com cancro da próstata metastizado hormonossensível, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem enzalutamida por via oral, na dose de 160 mg por dia (n= 563) ou antiandrogéneos não esteroides [bicalutamida, nilutamida, ou flutamida] (n= 562), ambos em associação com ADT, e avaliou a sobrevivência global. Após a inclusão de 88 doentes, o protocolo foi alterado (versão 2) para incluir a administração de docetaxel mais ADT como um fator de estratificação. A decisão de iniciar tratamento precoce com docetaxel foi deixada ao critério do investigador. No caso de ser iniciado, o docetaxel administrado na dose de 75 mg por metro quadrado de superfície corporal, em ciclos de 3 semanas, durante 6 ciclos. Foram permitidos até dois ciclos de docetaxel antes da aleatorização.

O estudo incluiu doentes adultos, com adenocarcinoma da próstata metastático hormonossensível, de novo, com um estado funcional ECOG de 0 a 2. As metástases foram diagnosticadas pelo investigador com base em cintigrafia óssea, TAC ou RMN. Podiam ser incluídos doentes com tratamento prévio com ADT em contexto adjuvante durante até 24 meses, desde que este tratamento tivesse sido interrompido há pelo menos 12 meses.

Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem enzalutamida por via oral, na dose de 160 mg por dia (n= 563) ou antiandrogéneos não esteroides [bicalutamida, nilutamida, ou flutamida] (n= 562), ambos em associação com ADT (este grupo comparador foi designado de “terapêutica padrão”), através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de randomização único na altura da primeira randomização. A aleatorização foi estratificada por centro, tratamento precoce planeado com docetaxel (não vs sim), uso planeado de fármacos antireabsortivos (sim vs não), pontuação de *Adult Comorbidity Evaluation* 27 [ACE-27] (0 ou 1 vs 2 ou 3), e volume da doença (baixo vs alto). A doença de alto volume foi definida pela presença de metástases viscerais ou presença de quatro ou mais lesões ósseas sendo que pelo menos uma dessas metátases ósseas tinha de estar localizada fora da coluna e da pélvis. O tratamento continuou até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A inclusão da administração de docetaxel mais ADT como um fator de estratificação, ocorreu após a inclusão de 88 doentes, após a segunda Emenda ao protocolo.

A medida de resultado primária selecionada foi a sobrevivência global. A medida de resultado secundária foi a sobrevivência livre de progressão.

Em relação às características basais, respetivamente nos grupos enzalutamida e terapêutica padrão, a mediana de idade era de 69,2 e 69,0 anos; uso planeado de docetaxel 45,0% e 44,0%; pontuação total de Gleason ≥8 era 60,0% e 57,0%; apresentavam volume tumoral alto 52,0% e 53,0%; tinham recebido previamente docetaxel 17,0% e 15,0%; tratamento prévio com ADT adjuvante 10,0% e 7,0%.

META-ANÁLISE EM REDE

Avaliação da exequibilidade da meta-análise em rede

Como já referido, a revisão sistemática da literatura identificou 9.058 citações, tendo após revisão de *abstracts* e textos completos sido identificados 111 citações referentes a 75 estudos. Vinte e cinco estudos foram incluídos na meta-análise em rede. Os restantes 50 estudos foram excluídos por motivos devidamente justificados.

Destes 25 estudos, um estudo (ARCHES) comparava enzalutamida mais terapêutica de privação androgénica (ADT) com placebo mais ADT, e três estudos (STAMPEDE-1, CHAARTED, GETUG) comparavam docetaxel mais ADT com placebo mais ADT. Estes estudos permitiam comparar enzalutamida mais ADT com dois comparadores de interesse (ADT e docetaxel mais ADT). O TAIM incluiu um estudo adicional de enzalutamida mais ADT (ENZAMET), que comparava enzalutamida mais ADT com antiandrogéneos não esteroides mais ADT, que foi ligado à rede global através de um conjunto de treze estudos (DAPROC, EORTC30853, IPCSG, Tyrrel et al, INTERGROUP study 0036, Navratil et al, NTR 130, Beland et al 1991, SWOG-8894, Janknegt et al, Beland et al 1988, Namer et al, Zalcberg et al) que comparavam antiandrogéneos não esteroides mais ADT com placebo mais ADT.

O estudo ENZAMET incluiu doentes medicados com docetaxel (ver parágrafo 6.32.), mas estes doentes foram excluídos da meta-análise em rede. O estudo STAMPEDE incluiu doentes com cancro da próstata metastizado e não metastizado, mas apenas os doentes com metástases foram incluídos na meta-análise em rede.

Embora o estudo GETUG incluísse doentes com estado funcional ECOG entre 0 e 2, 96% dos doentes no grupo ADT e 99% dos doentes no grupo docetaxel apresentavam um ECOG de 0. Adicionalmente,

quando comparado com os outros estudos, a população incluída no estudo GETUG apresenta uma menor proporção de doentes com cancro de alto volume, e de doentes com uma pontuação de Gleason igual ou superior a 8, sugerindo que os doentes incluídos neste estudo podem ter doença menos grave. De salientar, inicialmente, no estudo GETUG, a doença não foi classificada em baixo e alto volume, sendo esta uma análise pós hoc, com dados colhidos de forma retrospetiva. Assim, o TAIM incluiu o estudo GETUG na análise caso-base, e retirou este estudo numa análise de sensibilidade.

A matriz de avaliação previa a avaliação do efeito do tratamento em 8 medidas de resultado. Contudo, a meta-análise em rede apenas avaliou o efeito comparativo do tratamento em duas medidas de resultado (sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão).

Metodologia

O TAIM procedeu a comparações múltiplas utilizando meta-análise em rede[2]. Para cada medida de resultado, foi usado um modelo para estimar o efeito médio relativo do tratamento e respetivos intervalos credíveis a 95%. Na análise caso-base, foi selecionado o modelo de efeito fixo ou de efeitos-aleatórios utilizando o DIC, e foram utilizadas meta-análises em rede efetuadas usando técnica Bayesiana.

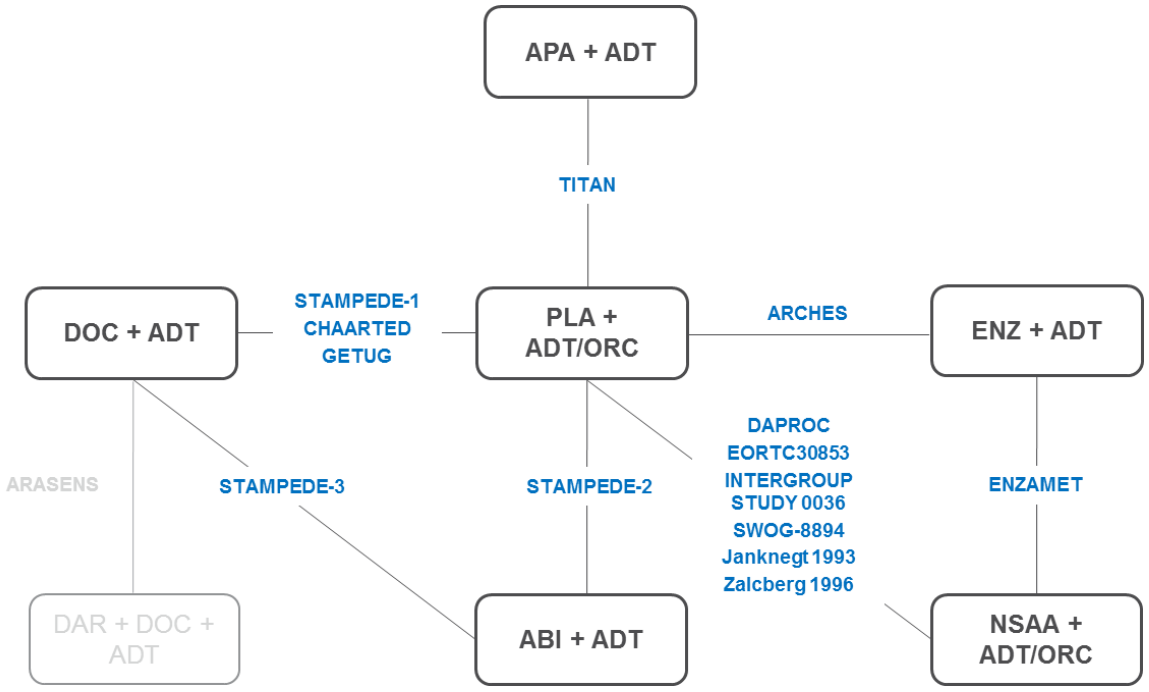
Resultados

Comparação entre enzalutamida mais ADT e ADT em monoterapia

Sobrevivência global

A rede de evidência para a sobrevivência global é igual à rede de evidência global, mas excluindo 7 estudos que faziam a conexão entre antiandrogéneos não esteroides mais ADT e ADT mais placebo, que agora inclui apenas seis estudos. A exclusão dos sete estudos deve-se ao facto de três estudos não incluírem razões de risco ou curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global, e quatro estudos (IPCSG, Tyrrel et al, Beland et al, e Namer et al) foram excluídos por motivos devidamente justificados. A rede de evidência para a sobrevivência global é apresentada na Figura 3.

Figura 3: *rede de evidência para sobrevivência global*



ABI: Abiraterone, ADT: Androgen deprivation therapy, including goserelin, leuprorelin or buserelin, APA: Apalutamide, DAR: Darolutamide, DOC: docetaxel, ENZ: Enzalutamide, NSAA: Non-steroidal antiandrogen, including bicalutamide, flutamide or nilutamide, ORC: Orchiectomy, PLA: Placebo

Fonte: extraído de Ref. 2

Em relação à sobrevivência global, utilizando o modelo de efeito fixo o DIC era -2,148, e utilizando o modelo de efeitos aleatórios o DIC era -3,290. Assim, o DIC mais baixo correspondia ao modelo de efeitos aleatórios, embora a diferença entre modelos fosse irrelevante. O TAIM utilizou o modelo de efeitos aleatórios.

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre enzalutamida mais ADT e ADT em monoterapia, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime enzalutamida mais ADT (razão de riscos 0,61; ICr95% 0,43 a 0,91). Os resultados da análise de sensibilidade 1 (excluindo o estudo GETUG) foram semelhantes (razão de riscos 0,61; ICr95% 0,42 a 0,93).

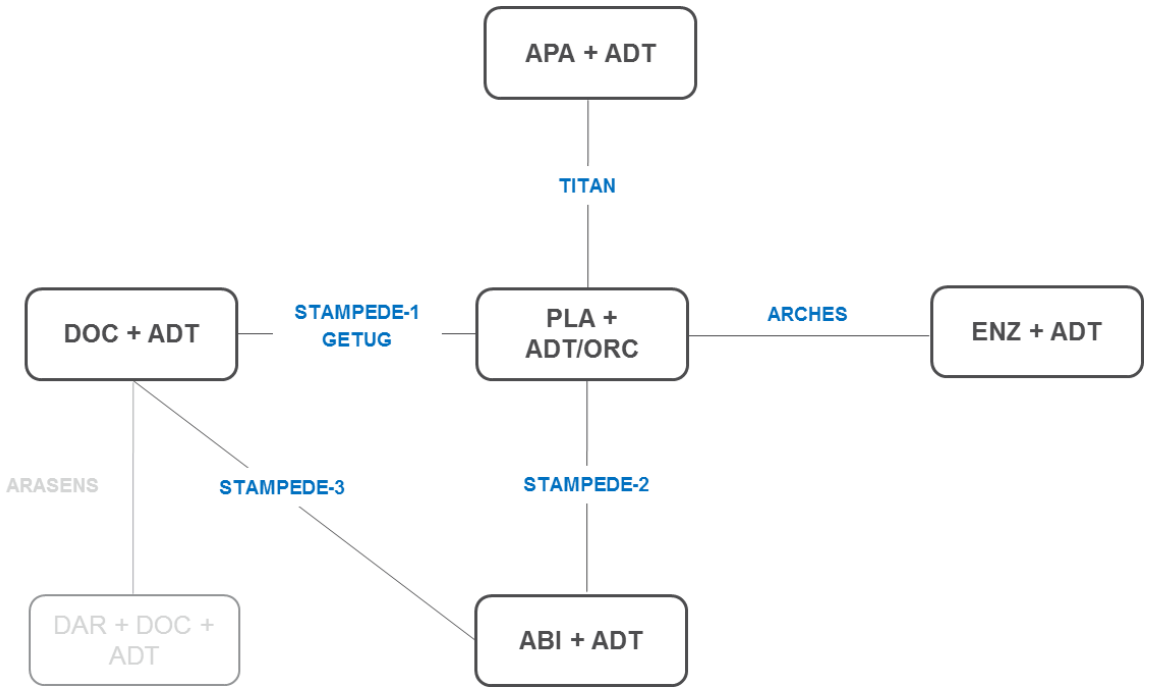
Sobrevivência livre de progressão

A rede de evidência para a sobrevivência livre de progressão não inclui o estudo ENZAMET. Este estudo foi excluído por usar uma definição de sobrevivência livre de progressão que é diferente da utilizada

nos outros estudos (a progressão da doença foi definida como progressão radiológica, desenvolvimento de sintomas atribuíveis à progressão do cancro, ou início de novo tratamento para o cancro).

A rede de evidência para a sobrevivência livre de progressão é apresentada na Figura 4.

Figura 4: *rede de evidência para sobrevivência livre de progressão*



ABI: Abiraterone, ADT: Androgen deprivation therapy, including goserelin, leuprorelin or buserelin, APA: Apalutamide, DAR: Darolutamide, DOC: docetaxel, ENZ: Enzalutamide, ORC: Orchiectomy, PLA: Placebo

Fonte: extraído de Ref. 2

Em relação à sobrevivência livre de progressão, utilizando o modelo de efeito fixo o DIC era -6,223. Não é reportado o valor de DIC utilizando o modelo de efeitos aleatórios. O TAIM afirma que o modelo de efeito fixo se ajusta bem aos dados, tendo selecionado o modelo de efeito fixo. Como não é reportado o DIC utilizando o modelo de efeitos aleatórios, não é possível avaliar qual dos modelos se ajusta melhor.

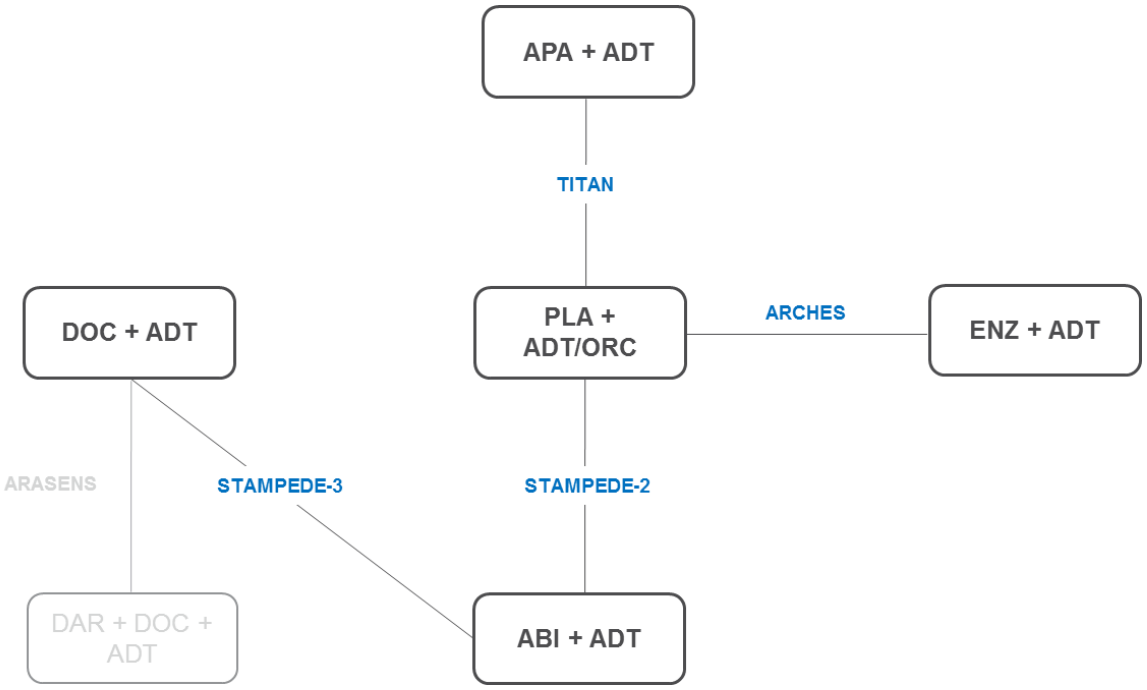
Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre enzalutamida mais ADT e ADT em monoterapia, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime enzalutamida mais ADT (razão de riscos 0,39; ICr95% 0,30 a 0,50). A análise de sensibilidade 1 (excluindo o estudo GETUG) obteve resultados semelhantes (razão de riscos 0,39; ICr95% 0,30 a 0,50).

Tempo até um evento esquelético sintomático

A rede de evidência para 'o tempo até um evento esquelético assintomático' é uma rede simples, em que apenas o estudo ARCHES contribuiu para a comparação entre enzalutamida mais ADT e ADT em monoterapia.

A rede de evidência para o tempo até um evento esquelético sintomático é apresentada na Figura 5.

Figura 5: *rede de evidência para tempo até um evento esquelético sintomático*



ABI: Abiraterone, ADT: Androgen deprivation therapy, including goserelin, leuprorelin or buserelin, APA: Apalutamide, DAR: Darolutamide, DOC: docetaxel, ENZ: Enzalutamide, NSAA: Non-steroidal antiandrogen, including bicalutamide, flutamide or nilutamide, ORC: Orchiectomy, PLA: Placebo

Fonte: extraído de Ref. 2

Em relação ao tempo até um evento esquelético sintomático, utilizando o modelo de efeito fixo o DIC era 1,896. Não é reportado o valor do DIC utilizando o modelo de efeitos aleatórios. O TAIM afirma que o modelo de efeito fixo se ajusta bem aos dados, tendo selecionado o modelo de efeito fixo. Como não é reportado o DIC utilizando o modelo de efeitos aleatórios, não é possível avaliar qual dos modelos se ajusta melhor.

Em relação ao tempo até um evento esquelético sintomático, e na comparação entre enzalutamida mais ADT e ADT em monoterapia, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime enzalutamida mais ADT (razão de riscos 0,52; ICr95% 0,33 a 0,81).

Tempo até à resistência à castração

A rede de evidência para 'o tempo até à resistência à castração' é uma rede simples, em que apenas o estudo ARCHES contribui para a comparação entre enzalutamida mais ADT e ADT em monoterapia.

A rede de evidência para o tempo até um evento esquelético sintomático é apresentada na Figura 6.

Figura 6: *rede de evidência para tempo até à resistência à castração*

ABI: Abiraterone, ADT: Androgen deprivation therapy, including goserelin, leuprorelin or buserelin, APA: Apalutamide, DAR: Darolutamide, DOC: docetaxel, ENZ: Enzalutamide, ORC: Orchiectomy, PLA: Placebo

Fonte: extraído de Ref. 2

Em relação ao tempo até à resistência à castração, utilizando o modelo de efeito fixo o DIC era -1,381. Não é reportado o valor do DIC utilizando o modelo de efeitos aleatórios. O TAIM afirma que o modelo de efeito fixo se ajusta bem aos dados, tendo selecionado o modelo de efeito fixo. Como não é reportado o DIC utilizando o modelo de efeitos aleatórios, não é possível avaliar qual dos modelos se ajusta melhor.

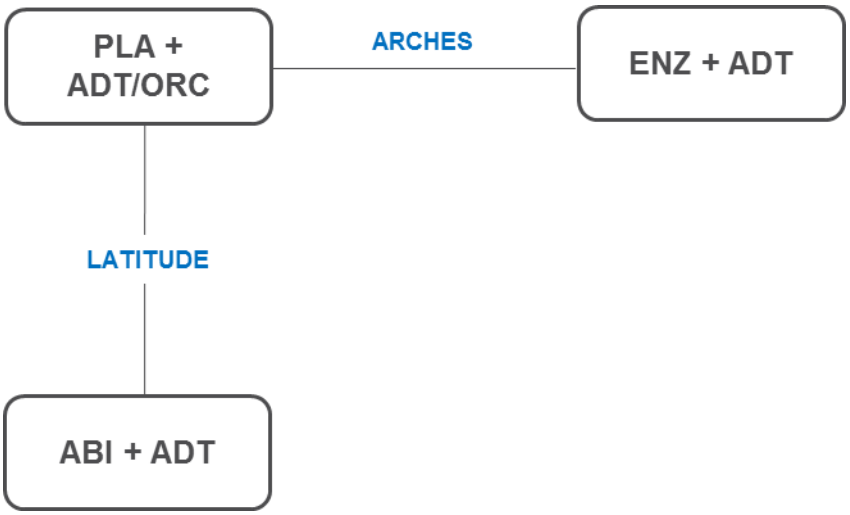
Em relação ao tempo até à resistência à castração, e na comparação entre entre enzalutamida mais ADT e ADT em monoterapia, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime enzalutamida mais ADT (razão de riscos 0,28; ICr95% 0,22 a 0,36).

Tempo até à progressão do PSA

A rede de evidência para 'o tempo até à progressão do PSA' é uma rede simples, em que apenas o estudo ARCHES contribui para a comparação entre enzalutamida mais ADT e ADT em monoterapia.

A rede de evidência para o tempo até à progressão do PSA é apresentada na Figura 7.

Figura 7: *rede de evidência para tempo até à progressão do PSA*



ABI: Abiraterone, ADT: Androgen deprivation therapy, including goserelin, leuprorelin or buserelin, ENZ: Enzalutamide, ORC: Orchiectomy, PLA: Placebo

Fonte: extraído de Ref. 2

Em relação ao tempo até à progressão do PSA, utilizando o modelo de efeito fixo o DIC era 0,1924. Não é reportado o valor do DIC utilizando o modelo de efeitos aleatórios. O TAIM afirma que o modelo de efeito fixo se ajusta bem aos dados, tendo selecionado o modelo de efeito fixo. Como não é reportado o DIC utilizando o modelo de efeitos aleatórios, não é possível avaliar qual dos modelos se ajusta melhor.

Em relação ao tempo até à progressão do PSA, e na comparação entre enzalutamida mais ADT e ADT em monoterapia, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime enzalutamida mais ADT (razão de riscos 0,17; ICr95% 0,09 a 0,32).

Comparação entre enzalutamida mais ADT e docetaxel mais ADT

Sobrevivência global

A rede de evidência para a sobrevivência global é igual à rede de evidência global, mas excluindo 7 estudos que faziam a conexão entre antiandrogéneos não esteroides mais ADT e ADT mais placebo, que agora inclui apenas seis estudos (ver parágrafo 6.43.). A rede de evidência para a sobrevivência global é apresentada na Figura 3.

Em relação à sobrevivência global, utilizando o modelo de efeito fixo o DIC era -2,148, e utilizando o modelo de efeitos aleatórios o DIC era -3,290. Assim, o DIC mais baixo correspondia ao modelo de efeitos aleatórios, embora a diferença entre modelos fosse irrelevante. O TAIM utilizou o modelo de efeitos aleatórios.

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre enzalutamida mais ADT e docetaxel mais ADT, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,77; ICr95% 0,57 a 1,03). A análise de sensibilidade 1 (excluindo o estudo GETUG) deu resultados semelhantes (razão de riscos 0,79; ICr95% 0,58 a 1,06).

Sobrevivência livre de progressão

A rede de evidência para a sobrevivência livre de progressão não inclui o estudo ENZAMET (Figura 4). Este estudo foi excluído por usar uma definição de sobrevivência livre de progressão que é diferente da utilizada nos outros estudos (a progressão da doença foi definida como progressão radiológica, desenvolvimento de sintomas atribuíveis à progressão do cancro, ou início de novo tratamento para o cancro).

Em relação à sobrevivência livre de progressão, utilizando o modelo de efeito fixo o DIC era -6,223. Não é reportado o valor do DIC utilizando o modelo de efeitos aleatórios. O TAIM afirma que o modelo de efeito fixo se ajusta bem aos dados, tendo selecionado o modelo de efeito fixo. Como não é reportado o DIC utilizando o modelo de efeitos aleatórios, não é possível avaliar qual dos modelos se ajusta melhor.

Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre enzalutamida mais ADT e docetaxel mais ADT, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime

enzalutamida mais ADT (razão de riscos 0,56; ICr95% 0,42 a 0,74). A análise de sensibilidade 1 (excluindo o estudo GETUG) obteve resultados semelhantes (razão de riscos 0,56; ICr95% 0,42 a 0,74).

Tempo até um evento esquelético sintomático

A rede de evidência para 'o tempo até um evento esquelético assintomático' é uma rede em que a ligação de enzalutamida mais ADT a docetaxel mais ADT, se faz através dos estudos ARCHES, STAMPEDE-2 e STAMPEDE-3.

A rede de evidência para o tempo até um evento esquelético sintomático é apresentada na Figura 5.

Em relação ao tempo até um evento esquelético sintomático, utilizando o modelo de efeito fixo o DIC era 1,896. Não é reportado o valor do DIC utilizando o modelo de efeitos aleatórios. O TAIM afirma que o modelo de efeito fixo se ajusta bem aos dados, tendo selecionado o modelo de efeito fixo. Como não é reportado o DIC utilizando o modelo de efeitos aleatórios, não é possível avaliar qual dos modelos se ajusta melhor.

Em relação ao tempo até um evento esquelético sintomático, e na comparação entre enzalutamida mais ADT e docetaxel mais ADT, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,91; ICr95% 0,46 a 1,77).

Tempo até à resistência à castração

A rede de evidência para 'o tempo até à resistência à castração' é uma rede simples, em que a ligação de enzalutamida mais ADT a docetaxel mais ADT, se faz através dos estudos ARCHES e CHAARTED.

A rede de evidência para o tempo até à resistência à castração é apresentada na Figura 6.

Em relação ao tempo até à resistência à castração, utilizando o modelo de efeito fixo o DIC era -1,381. Não é reportado o valor do DIC utilizando o modelo de efeitos aleatórios. O TAIM afirma que o modelo de efeito fixo se ajusta bem aos dados, tendo selecionado o modelo de efeito fixo. Como não é reportado o DIC utilizando o modelo de efeitos aleatórios, não é possível avaliar qual dos modelos se ajusta melhor.

Em relação ao tempo até à resistência à castração, e na comparação entre enzalutamida mais ADT e docetaxel mais ADT, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime enzalutamida mais ADT (razão de riscos 0,55; ICr95% 0,39 a 0,77).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Comparação entre enzalutamida mais ADT e ADT em monoterapia

Sobrevivência global

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre enzalutamida mais ADT e ADT em monoterapia, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime enzalutamida mais ADT (razão de riscos 0,61; ICr95% 0,43 a 0,91).

Assim, existe indicação de que enzalutamida mais ADT apresenta benefício adicional em relação a ADT em monoterapia, em termos de sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Em relação à sobrevivência livre de progressão e na comparação entre enzalutamida mais ADT e ADT em monoterapia, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime enzalutamida mais ADT (razão de riscos 0,39; ICr95% 0,30 a 0,50).

Assim, existe indicação de que enzalutamida mais ADT apresenta benefício adicional em relação a ADT em monoterapia, em termos de sobrevivência livre de progressão.

Tempo até um evento esquelético sintomático

Em relação ao tempo até um evento esquelético sintomático e na comparação entre enzalutamida mais ADT e ADT em monoterapia, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime enzalutamida mais ADT (razão de riscos 0,52; ICr95% 0,33 a 0,81).

Assim, existe indicação de que enzalutamida mais ADT apresenta benefício adicional em relação a ADT em monoterapia, em termos de tempo até um evento esquelético.

Tempo até à resistência à castração

Em relação ao tempo até à resistência à castração, e na comparação entre enzalutamida mais ADT e ADT em monoterapia, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime enzalutamida mais ADT (razão de riscos 0,28; ICr95% 0,22 a 0,36).

Assim, existe indicação de que enzalutamida mais ADT apresenta benefício adicional em relação a ADT em monoterapia, em termos de tempo até à resistência à castração.

Tempo até à progressão do PSA

Em relação ao tempo até à progressão do PSA e na comparação entre enzalutamida mais ADT e ADT em monoterapia, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime enzalutamida mais ADT (razão de riscos 0,17; ICr95% 0,09 a 0,32).

Assim, existe indicação de que enzalutamida mais ADT apresenta benefício adicional em relação a ADT em monoterapia, em termos de tempo até à progressão do PSA.

Outras medidas de resultado

Na meta-análise em rede, o TAIM não submeteu resultados de comparações em relação a qualidade de vida, tempo até à progressão da dor, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adveros, ou mortalidade relacionada com o tratamento, pelo que não foi possível comparar enzalutamida mais ADT com ADT em monoterapia.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de enzalutamida mais ADT em relação a ADT, por não ter sido possível comparar o efeito do tratamento em relação a estas medidas de resultado.

Comparação entre enzalutamida mais ADT e docetaxel mais ADT

Sobrevivência global

Em relação à sobrevivência global, e na comparação entre enzalutamida mais ADT e docetaxel mais ADT, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,77; ICr95% 0,57 a 1,03).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de enzalutamida mais ADT em relação a docetaxel mais ADT, em termos de sobrevivência global.

Sobrevivência livre de progressão

Em relação à sobrevivência livre de progressão, e na comparação entre enzalutamida mais ADT e docetaxel mais ADT, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime enzalutamida mais ADT (razão de riscos 0,56; ICr95% 0,42 a 0,74).

Assim, existe indicação de que enzalutamida mais ADT apresenta benefício adicional em relação a docetaxel mais ADT, em termos de sobrevivência livre de progressão.

Tempo até um evento esquelético sintomático

Em relação ao tempo até um evento esquelético sintomático, e na comparação entre enzalutamida mais ADT e docetaxel mais ADT, não se observou uma diferença com significado estatístico (razão de riscos 0,91; ICr95% 0,46 a 1,77).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de enzalutamida mais ADT em relação a docetaxel mais ADT, em termos de tempo até um evento esquelético sintomático.

Tempo até à resistência à castração

Em relação ao tempo até à resistência à castração, e na comparação entre enzalutamida mais ADT e docetaxel mais ADT, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime enzalutamida mais ADT (razão de riscos 0,55; ICr95% 0,39 a 0,77).

Assim, existe indicação de que enzalutamida mais ADT apresenta benefício adicional em relação a docetaxel mais ADT, em termos de tempo até à resistência à castração.

Outras medidas de resultado

Na meta-análise em rede, o TAIM não submeteu resultados de comparações em relação a qualidade de vida, tempo até à progressão da dor, tempo até à progressão do PSA, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento, pelo que não foi possível comparar enzalutamida mais ADT com ADT em monoterapia.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de enzalutamida mais ADT em relação a docetaxel mais ADT, por não ter sido possível comparar o efeito do tratamento em relação a estas medidas de resultado.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A avaliação da qualidade da evidência baseada numa meta-análise em rede, pela sua complexidade, requer métodos específicos de avaliação, que têm em conta o facto de as estimativas para cada par de intervenções poderem ser baseadas em evidência direta e indireta.

Os métodos CiNeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*) e de análise de limiares (*threshold analysis*) têm em consideração a natureza mista (direta e indireta) da evidência e incorporam a influência de cada estudo na estimativa final. A qualidade de cada estudo não está diretamente relacionada com a sua

contribuição para o resultado final. Por exemplo, um estudo de alta qualidade pode ter pouca influência nas estimativas finais da meta-análise em rede ou vice-versa. Os métodos CiNeMA ou de análise de limiares devem ser usados para descrever a confiança nos resultados das meta-análises em rede.

O método CiNeMA é implementado usando o software R (*package netmeta*) pelo que só é aplicável a meta-análises em rede efetuadas usando o método frequentista de *Rucker* (2012).

A análise de limiares (*threshold analysis*) quantifica até que ponto a evidência poderia ser alterada (por exemplo, devido a ajustamentos de viés ou variação amostral) sem alterar a recomendação e qual a nova recomendação caso a evidência saia dos limiares calculados.

- A análise de limiares deve ser efetuada para cada estudo incluído na meta-análise, ou para cada efeito relativo calculado pela meta-análise.
- A análise de limiares é implementada no software R (nmathresh) e pode ser usada para avaliar análises frequentistas ou Bayesianas.
- O resultado da meta-análise em rede é considerado robusto se for considerado improvável que a evidência possa sair dos limiares calculados; caso contrário, o resultado é sensível a prováveis alterações na evidência.

A análise da certeza da evidência usando esta metodologia é da responsabilidade do TAIM que, no processo submetido, não inclui esta análise.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de enzalutamida "*no tratamento de homens adultos com cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) em combinação com terapêutica de privação androgénica".*

Os critérios de avaliação definidos previam a avaliação do benefício adicional de enzalutamida numa única população (doentes com carcinoma da próstata metastático hormonossensível), em que a intervenção era enzalutamida em combinação com terapêutica de privação androgénica, e os comparadores eram terapêutica de privação androgénica em monoterapia e docetaxel em combinação com terapêutica de privação androgénica.

O TAIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura (RSL) para identificar estudos que comparassem enzalutamida com os comparadores de interesse (terapêutica de privação androgénica em monoterapia, e docetaxel em combinação com terapêutica de privação androgénica), na população de interesse (cancro da próstata metastático hormossensível), tendo identificado 25 estudos elegíveis para uma meta-análise em rede, dos quais cinco estudos (ARCHES, STAMPEDE-1, CHAARTED, GETUG, ENZAMET) incluíam a intervenção ou os comparadores de interesse. O TAIM submeteu um relatório de uma meta-análise em rede, tendo por base os estudos identificados na revisão sistemática da literatura.

A meta-análise em rede indicou que enzalutamida mais ADT apresenta benefício adicional em relação a ADT em monoterapia, em termos de sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão, tempo até um evento esquelético sintomático, tempo até à resistência à castração, e tempo até à progressão do PSA.

Na comparação entre enzalutamida mais ADT e ADT em monoterapia, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime enzalutamida mais ADT, na sobrevivência global (razão de riscos 0,61; ICr95% 0,43 a 0,91), sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 0,39; ICr95% 0,30 a 0,50), tempo até um evento esquelético sintomático (razão de riscos 0,52; ICr95% 0,33 a 0,81), tempo até à resistência à castração (razão de riscos 0,28; ICr95% 0,22 a 0,36), e tempo até à progressão do PSA (razão de riscos 0,17; ICr95% 0,09 a 0,32).

A meta-análise em rede indicou que enzalutamida mais ADT apresenta benefício adicional em relação a docetaxel mais terapêutica de privação androgénica, em termos de sobrevivência livre de progressão e tempo até à resistência à castração, e não demonstrou benefício adicional em relação a sobrevivência global ou tempo até um evento esquelético sintomático.

Na comparação entre enzalutamida mais ADT e docetaxel mais ADT, observou-se uma diferença com significado estatístico favorecendo o regime enzalutamida mais ADT, em relação à sobrevivência livre de progressão (razão de riscos 0,56; ICr95% 0,42 a 0,74), e tempo até à resistência à castração (razão de riscos 0,55; ICr95% 0,39 a 0,77), mas não se observou uma diferença com significado estatístico em relação à sobrevivência global (razão de riscos 0,77; ICr95% 0,57 a 1,03) ou tempo até um evento esquelético sintomático (razão de riscos 0,91; ICr95% 0,46 a 1,77). Salienta-se que os estudos de enzalutamida apresentavam grande imaturidade dos dados de sobrevivência global.

O TAIM não incluiu na meta-análise em rede resultados de comparações em relação a qualidade de vida, tempo até à progressão da dor, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento, pelo que não foi possível comparar enzalutamida mais ADT com docetaxel mais ADT ou com ADT em monoterapia em relação a estas medidas de resultado.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de enzalutamida "*no tratamento de homens adultos com cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) em combinação com terapêutica de privação androgénica".*

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável de enzalutamida em combinação com terapêutica de privação androgénica em relação à terapêutica de privação androgénica isoladamente e sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável de enzalutamida em combinação com terapêutica de privação androgénica em relação a docetaxel em combinação com terapêutica de privação androgénica.

10. Avaliação económica

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Xtandi (Enzalutamida), procedeu-se à análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

12.1 Relatório Farmacoterapêutico.

12.2. IQVIA. Report. Network meta-analysis of enzalutamide vs current standard of care and emerging therapies for the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Final version. 07APR2020

12.3. EXIGO. Dossier de valor terapêutico de Xtandi© (enzalutamida) no tratamento de homens adultos com cancro da próstata metastático hormonossensível (CPHSm). Junho de 2021

12.4. Armstrong AJ et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol 2019; 37: 2974-2986

12.5. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason DM et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 2016; 387: 1163–77

12.6. Sweeney CJ et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2015; 373: 737-746

12.7. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulie M et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. European Urology 2016; 70: 256 – 262

12.8. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2019; 381: 121-131

12.9. Marchione M et al. New antiandrogen compounds compared to docetaxel for metastatic hormone sensitive prostate cancer: results from a network meta-analysis. The Journal of Urol 2020; 203: 751-759