

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## XTANDI (ENZALUTAMIDA)

*no tratamento em homens adultos com cancro da próstata resistente à castração (CPRC) não metastático, de alto risco.*

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

16/10/2023

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 29/09/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

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

**Nome do medicamento:** Xtandi

**Apresentações:**

- 112 Unidades, cápsula mole, doseado a 40 mg, nºs de registo 5570767;
- 112 unidades, comprimido revestido por película, doseado a 40 mg, n.º de registo 5779954.

**Titular da AIM:** Astellas Pharma Europe B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Tratamento em homens adultos com cancro da próstata resistente à castração (CPRC) não metastático, de alto risco.

A enzalutamida deve ser usada em doentes com carcinoma da próstata não metastático resistente à castração, que apresentam um tempo de duplicação do PSA sérico de 10 ou menos meses durante o tratamento de privação androgénica e que tenham um bom estado funcional (ECOG 0 ou 1).

**RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Xtandi (Enzalutamida) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de homens com carcinoma da próstata não metastático resistente à castração, com alto risco de doença metastática.

Face a tratamento de privação androgénica isoladamente, existe sugestão de valor terapêutico acrescentado moderado de enzalutamida em adição a tratamento de privação androgénica isoladamente.

**RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO:** A enzalutamida deve ser usada em doentes com carcinoma da próstata não metastático resistente à castração, que apresentam um tempo de duplicação do PSA sérico de 10 ou menos meses o durante tratamento de privação androgénica e que tenham um bom estado funcional (ECOG 0 ou 1).

## RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Xtandi (Enzalutamida), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, 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 2015, em Portugal, verificaram-se 1723 óbitos por cancro da próstata, correspondendo a uma taxa de mortalidade padronizada de 19,3 óbitos por 100.000 habitantes<sup>1</sup>.

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<sup>1</sup>.

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

A indicação em avaliação 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<sup>1</sup>.

O número de doentes em Portugal que corresponde a este subgrupo não é medido diretamente.

É de notar que no contexto de monitorização do PSA, a progressão de doença é inicialmente em geral assintomática, sendo o medicamento em avaliação 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<sup>1</sup>.

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<sup>1</sup>.

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<sup>1</sup>.

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). Para a avaliação em curso não relevam as opções terapêuticas de resgate no escape bioquímico, que são tomadas ainda na fase de sensibilidade à castração e atendendo ao tratamento inicial<sup>1</sup>.

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

cl 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<sup>1</sup>.

O carcinoma da próstata localizado, resistente à castração, com risco elevado de metastização é definido cumulativamente por<sup>1</sup>:

- 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.

A medição frequente de PSA em homens em tratamento com TPA tem levado a deteção mais precoce da resistência à castração. Destes, cerca de 1/3 irá desenvolver metástases ósseas detetáveis em cintigrafia no prazo de 2 anos. Até recentemente, não existiam estudos que sugerissem benefício de tratamento imediato<sup>1</sup>.

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<sup>1</sup>.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A enzalutamida é um inibidor potente 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, 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<sup>1</sup>.

A enzalutamida posiciona-se no grupo de agentes de hormonoterapia anti androgénica secundária para o cancro da próstata, com atividade documentada na fase de resistência à castração, estando aprovada e financiada nas indicações em contexto metastático, antes ou após tratamento com docetaxel<sup>1</sup>.

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

Foi avaliado o benefício adicional de enzalutamida “para o tratamento de homens adultos com cancro da próstata resistente à castração não-metastático (CPRCnm) com alto risco de desenvolverem doença metastática”.

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados para avaliação de enzalutamida.

Tabela 1: Subpopulações e comparadores selecionados

<b>População</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Comparador</b>
Homens com carcinoma da próstata não metastático resistente à castração, com alto risco de doença metastática	Enzalutamida + Terapêutica de privação androgénia	Terapêutica de privação androgénia

Termos de comparação<sup>1</sup>

Tabela 2: Termos de comparação<sup>1</sup>

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Enzalutamida 160 mg /dia (4 cápsulas em toma única) + Terapêutica de privação androgénia  Duração do tratamento: o tratamento é feito de forma contínua até se verificarem: progressão de doença, toxicidade inaceitável ou retirada de consentimento.
	Medicamento comparador	Terapêutica de privação androgénia
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

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

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) 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: Medidas de resultado e classificação da sua importância

<b>Medida de resultado</b>	<b>Pontuação</b>	<b>Importância</b>
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

### Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu homens com cancro da próstata resistente à castração, não metastático, com duplicação do PSA em  $\leq 10$  meses, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem enzalutamida ou placebo, e avaliou a sobrevivência livre de metástases (estudo PROSPER<sup>2-3</sup>).

Foi considerado que o estudo PROSPER<sup>2-3</sup> era relevante para a presente avaliação. Não foram submetidos outros estudos, nem foi excluído qualquer estudo da presente avaliação.

### Descrição dos estudos avaliados

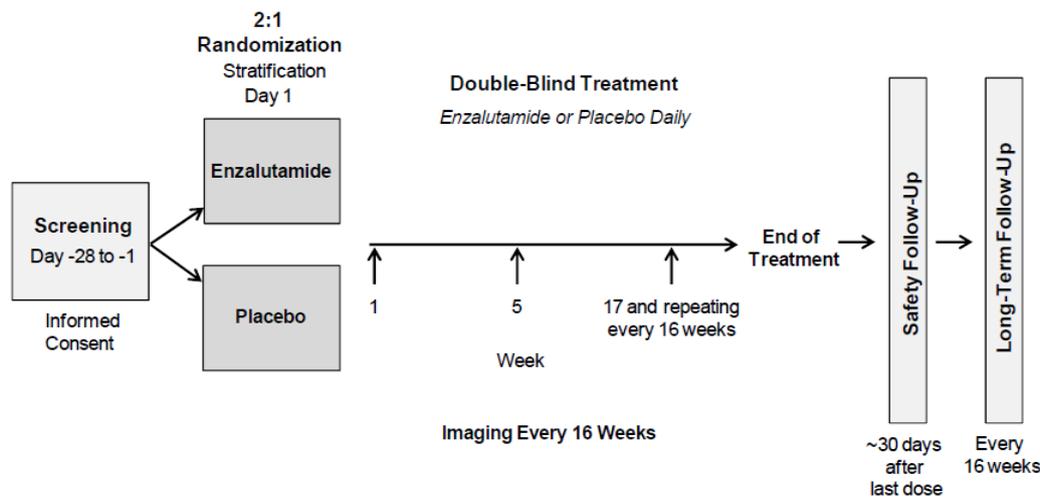
#### Estudo PROSPER<sup>2-3</sup>

##### *Desenho de estudo*

O estudo PROSPER<sup>2-3</sup> foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 1.401 doentes, com cancro da próstata resistente à castração, não metastático, com duplicação do PSA em  $\leq 10$  meses, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem enzalutamida (n= 933) ou placebo (n= 468) 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 enzalutamida era superior ao placebo em termos de sobrevivência livre de metástases. O desenho do estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo PROSPER*



Fonte: Extraído de referência 2

### ***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 ou com orquidectomia bilateral prévia, resultando em dois aumentos, com o último valor igual ou superior a 2 ng/mL apesar de níveis castração de testosterona sérica [ $\leq 50$  ng/dL]).

Para serem elegíveis os doentes tinham de apresentar cancro da próstata assintomático, um tempo de duplicação do PSA igual ou inferior a 10 meses, um PSA superior a 2 ng/mL à entrada no estudo, ausência de metástases em exames de imagem (TAC ou RMN e cintigrafia óssea), um estado funcional ECOG de 0 ou 1, e uma expectativa de vida igual ou superior a 12 meses.

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 quimioterapia citotóxica, aminoglutetimida, cetoconazol, enzalutamida ou abiraterona, para cancro da próstata. Foram também excluídos os doentes submetidos previamente a tratamento hormonal (por exemplo, inibidores dos recetores androgénicos, estrogénios, inibidores da 5- $\alpha$  redutase) ou tratamento biológico para o cancro da próstata nas 4 semanas prévias à aleatorização.

### ***Aleatorização e alocação aos braços de tratamento***

Os doentes foram aleatorizados na relação de 2:1, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da primeira aleatorização.

A lista de aleatorização foi gerada com o uso de um desenho de blocos permutados dentro de cada estrato e estratificada pelo tempo de duplicação do PSA ( $\leq 6$  meses vs.  $> 6$  meses) e uso de tratamento dirigido aos osteoclastos (sim vs. não).

O estudo teve um desenho em dupla ocultação, em que os comprimidos de placebo eram idênticos aos comprimidos de enzalutamida. A dupla ocultação foi mantida até ao diagnóstico de metástases.

### ***Procedimentos***

Os doentes receberam enzalutamida (na dose de 160 mg/dia, 4 comprimidos de 40 mg uma vez por dia) ou placebo.

As avaliações foram feitas no dia 1 e a intervalos de 16 semanas a partir daí e incluiu cintigrafia óssea e TAC ou RMN. A cintigrafia óssea consistiu de 5 regiões que incluíam crânio, tórax, coluna, pélvis e extremidades. As imagens foram avaliadas localmente e a nível central por um revisor independente.

Foi determinado o PSA sérico e avaliada a dor (usando o *Brief Pain Inventory Short-Form* [BPI-SF]) no basal, dia 1, semana 16 e todas as visitas subsequentes.

A qualidade de vida (usando o *Functional Assessment of Cancer Therapy -Prostate* [FACT-P] e EQ-5D-3L) foi avaliada no basal, dia 1, semana 16 e no fim do período de tratamento. A sub-escala específica para cancro da próstata do FACT-P (FACT-P PCS) foi também administrada cada 16 semanas até ao fim do estudo.

Os procedimentos realizados durante o estudo estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4: Procedimentos ao longo do estudo

Study Period or Visit	Screening	Treatment			Unscheduled	Safety Follow-Up	Long-Term Follow-Up
Study Week	-4 to -1	1	5	17 Then Every 16	Varies <sup>a</sup>	Varies <sup>b</sup>	Every 16
Study Day	-28 to -1	1	29	113	na	na	na
Window (Days) <sup>c</sup>	na	na	±5	±5	na	±7	±7
<b>General Activities</b>							
Informed Consent and Screening Number (IXRS) <sup>d</sup>	X						
Medical History	X						
Eligibility Criteria	X						
12-Lead Electrocardiogram (Local Read)	X						
Radiographic Assessments	X <sup>e</sup>			X <sup>f</sup>	X opt <sup>g</sup>		X <sup>f</sup>
Randomization (IXRS) <sup>h</sup>		X					
Complete Physical Examination <sup>i</sup>	X					X	
Brief Physical Examination <sup>j</sup>		X	X	X	X		
ECOG Performance Status	X	X	X	X	X	X	
BPI-SF, FACT-P, EQ-5D-5L, QLQ-PR25 Questionnaires		X		X		X	X <sup>k</sup>
Adverse Events Review <sup>l</sup>		X	X	X	X	X	
Concomitant Medications Review	X	X	X	X	X	X	
Study Drug Dispensing		X		X			
Study Drug Accountability			X	X		X	
Long-Term Follow-Up Assessments <sup>m</sup>							X
<b>Central Laboratory Evaluations<sup>n</sup></b>							
Hematology, Serum Chemistry	X	X		X	X	X	
Testosterone	X						
Prostate-Specific Antigen	X	X		X		X	

Source: Section 16.1.1.

BPI-SF= Brief Pain Inventory Short Form; CT= computed tomography; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-5L= European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels health questionnaire; FACT-P= Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; IXRS= interactive voice/web recognition system; MRI= magnetic resonance imaging; na= not applicable; opt, optional; QLQ-PR25, Quality of Life Questionnaire-Prostate 25.

Fonte: Extraído de referência 2

## Medidas de resultado

A medida primária de resultado foi sobrevivência livre de metástases, definida como o tempo desde a aleatorização até à evidência de metástases em exames de imagem por revisão centralizada ou morte de qualquer causa.

O estudo incluiu três medidas secundárias de eficácia: tempo até à progressão do PSA (definido como o tempo até à data em que se observou um aumento  $\geq 25\%$  e um aumento absoluto  $\geq 2\text{mcg/L}$  acima do nadir – nos casos com redução do PSA na semana 17, ou acima do basal – nos casos em que não se observou redução do PSA na semana 17), tempo até nova terapia antineoplásica e sobrevivência global.

Medidas exploratórias de eficácia incluíram tempo até à progressão da dor (definido como um aumento superior ou igual a 2 pontos no questionário *Brief Pain Inventory Short-Form* (BPI-SF) ou início de tratamento opióide para o cancro da próstata), tempo até ao primeiro uso de quimioterapia citotóxica,

sobrevivência livre de quimioterapia específica para a doença, sobrevivência livre de quimioterapia, taxas de resposta PSA e qualidade de vida.

Para medir a qualidade de vida foram utilizados os seguintes 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)*.

O questionário BPI-SF é um instrumento usado para avaliar a dor relacionada com o cancro. O questionário FACT-P avalia a qualidade de vida na população com cancro da próstata, e inclui 5 domínios (bem-estar físico, bem-estar social/familiar, bem-estar emocional, bem-estar funcional e preocupações adicionais). O questionário inclui 39 perguntas e a pontuação pode variar entre 1 e 156, com as pontuações mais altas indicando melhor qualidade de vida. O EORTC-QLQ-PR25 avalia a qualidade de vida na população com cancro da próstata e avalia sintomas urinários, sintomas intestinais, sintomas relacionados com o tratamento hormonal, ajudas à incontinência, atividade sexual e funcionamento sexual. O EQ-5D-3L é um instrumento genérico de qualidade de vida, que avalia 5 domínios (mobilidade, autocuidado, atividades diárias, dor/desconforto a ansiedade/depressão, obtendo-se uma única pontuação que pode variar entre -0,59 e 1, com as pontuações mais altas representado melhor qualidade de vida.

### **Análise estatística**

O estudo foi conduzido em dupla ocultação e tinha como objetivo primário demonstrar que enzalutamida aumentava a sobrevivência livre de metástases.

A análise primária de eficácia foi baseada na população intenção de tratar e foi avaliada no final da fase em dupla-ocultação quando o número alvo de eventos do *endpoint* primário foi atingido (440 eventos SLM). Todas as medidas de resultado secundárias foram também avaliadas nesta data. Eram esperadas 135 mortes à data desta análise. Foram planeadas duas análises interinas adicionais e uma análise final de sobrevivência global quando tivessem ocorrido 285, 440 e 596 mortes. Os fatores de estratificação [tempo de duplicação do PSA ( $\leq 6$  meses vs  $> 6$  meses) e uso de tratamento dirigido aos osteoclastos (sim vs não)], foram usados para ajustar as análises de eficácia primária e secundária para estes fatores de prognóstico.

Não foi feita qualquer imputação para os dados em falta. Em relação à sobrevivência global e sobrevivência livre de metástases não existiram quaisquer dados em falta.

Foi usado o teste *log-rank* estratificado para comparar a sobrevivência livre de doença metastática (SLDM) entre os braços de tratamento.

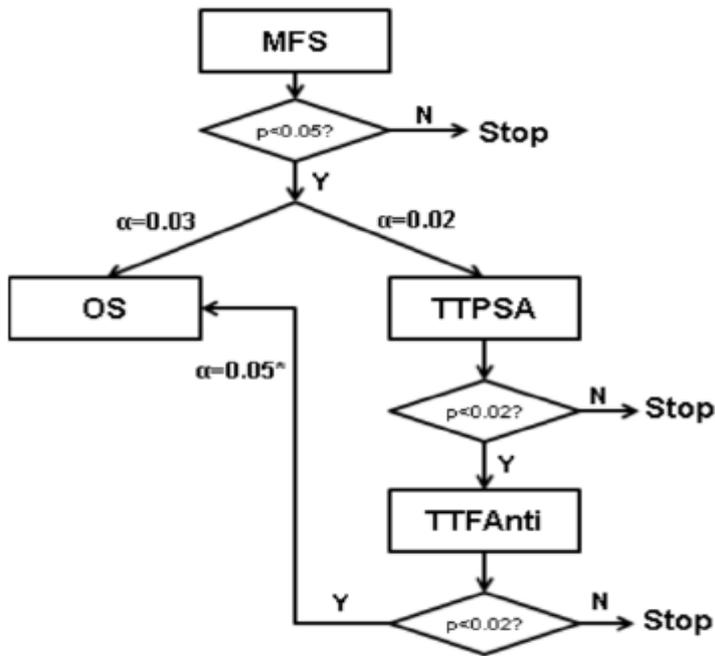
O estudo foi desenhado para ter um poder estatístico de 90% para testar a hipótese nula de ausência de diferença no risco de um evento SLDM (razão de riscos [HR] 1) *versus* a hipótese alternativa de uma diferença na razão de riscos (HR 0,72) com um nível de significância de 5% (bilateral). Estimou-se uma mediana de SLDM no grupo placebo de 24 meses e no grupo enzalutamida de 33 meses. Numa aleatorização de 2:1 seriam necessários 440 eventos SLDM. Com estes pressupostos, o estudo necessitava de incluir 1440 doentes (960 no grupo enzalutamida e 480 no grupo placebo).

Em relação à medida de eficácia primária não foi planeada nenhuma análise interina. A análise realizada na altura da análise de eficácia primária (análise final de eficácia primária), foi também a análise final das medidas de eficácia secundária tempo até à progressão do PSA e tempo até nova terapia antineoplásica e foi considerada uma análise interina do efeito do tratamento na sobrevivência global, enquanto as análises subsequentes foram consideradas duas análises interinas e a análise final de sobrevivência global.

As variáveis de eficácia secundária foram testadas numa ordem hierárquica, com o nível de significância de 0,05 desdobrado em paralelo entre a análise de sobrevivência global (alfa 0,03) e as outras medidas de eficácia secundária (alfa 0,02). O procedimento hierárquico seguiu a seguinte ordem: tempo até à progressão do PSA - tempo até nova terapia antineoplásica. Foi seguido o seguinte procedimento: calcular o valor de p para a SLM. Se o valor de p fosse <0,05 era afirmada a significância estatística para a SLM e seguia-se para o passo 2. De seguida calculava-se o valor de p para o tempo até à progressão do PSA. Se o valor de p fosse <0,02 era afirmada a significância estatística do tempo até à progressão do PSA. E prosseguia-se para o passo 3. De seguida calculava-se o valor de p para tempo até nova terapia antineoplásica. Se o valor de p fosse <0,02 era afirmada a significância estatística do tempo até nova terapia antineoplásica e prosseguia para o passo 4 e testava a sobrevivência global a um nível de significância global de 0,05. No caso de ausência de significância estatística do tempo até nova terapia antineoplásica, prosseguia para o passo 4 e testava a sobrevivência global a um nível de significância de 0,03. Ou seja, a análise de sobrevivência global foi testada a um nível de alfa global de 0,05 ou a um

nível de 0,03 se o tempo até à progressão de PSA ou tempo até nova terapêutica antineoplásica não mostrassem significado estatístico. O ajustamento para multiplicidade é mostrado na Figura 2. O nível de significância utilizado para cada uma das análises interinas e análise final de sobrevivência global é mostrado na Tabela 5.

Figura 2: Ajustamento para multiplicidade



Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 5: nível de significância nas análises de sobrevivência global

Analysis	Number of Death Events <sup>a</sup>	Significance Level	
		Error Rate: 0.03 <sup>b</sup>	Error Rate: 0.05 <sup>c</sup>
First Interim	135	0.001	0.001
Second Interim	285	0.001	0.002
Third Interim	440	0.009	0.018
Final	596	0.026	0.044

Fonte: Extraído de referência 2

Resultados

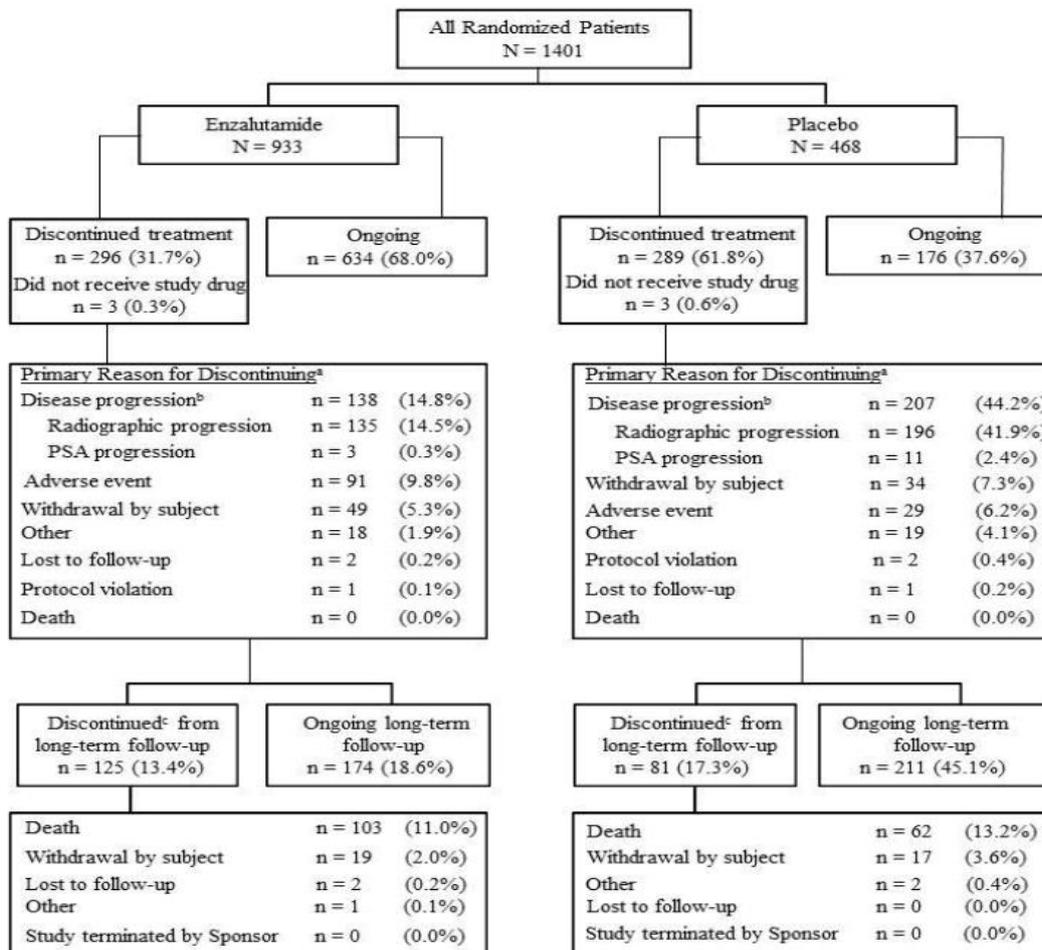
Fluxo de doentes

O estudo PROSPER incluiu 1.401 doentes, dos quais 933 alocados ao grupo enzalutamida e 468 alocados ao grupo controlo.

A data da análise de eficácia primária foi 28 de junho de 2017. O tempo mediano de seguimento era de 23,8 meses no grupo enzalutamida e de 23,0 meses no grupo placebo. Do total, 68,0% no grupo enzalutamida e 37,6% no grupo placebo continuavam a receber tratamento.

Estes dados são apresentados na Figura 3.

Figura 3: Fluxo de doentes



Fonte: Extraído de referência 2

À data da análise de eficácia primária (28 de junho de 2017), os motivos mais frequentes para a descontinuação de tratamento foram: eventos adversos (enzalutamida 91/933 = 9,8%; placebo 29/468 = 6,2%), progressão da doença (enzalutamida 138/933 = 14,8%; placebo 129207/468 = 44,3%), e motivos pessoais (enzalutamida 49/933 = 5,3%; placebo 34/468 = 7,3%).

De salientar, que uma Emenda ao protocolo datada de 26 de janeiro de 2018 determinou a desocultação de todos os doentes e a todos os doentes do grupo placebo, incluiu a possibilidade de iniciarem enzalutamida em regime aberto (período de extensão). O primeiro doente foi incluído no período de extensão a 15 de março de 2018. Todos os doentes continuaram a ser seguidos para avaliar sobrevivência, tendo a segunda análise interina tido lugar quando tinham ocorrido 288 mortes das 596 (48%) estimadas como necessário (data de corte 31 de maio de 2018).

À data da terceira análise interina /análise final (15 de outubro de 2019), do total, 40,5% no grupo enzalutamida e 0% no grupo placebo continuavam a receber tratamento. À data da análise de eficácia primária, os motivos mais frequentes para a descontinuação de tratamento foram: eventos adversos (enzalutamida 91/933 = 9,8%; placebo 29/468 = 6,2%), progressão da doença (enzalutamida 138/933 = 14,8%; placebo 479/468 = 102,4%), e motivos pessoais (enzalutamida 80/933 = 8,6%; placebo 47/468 = 10,0%).

### ***Características basais dos doentes***

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

As características basais das populações incluídas no estudo PROSPER por grupo de tratamento encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6: *Características basais das populações*

	Enzalutamide (N = 933)	Placebo (N = 468)	Total (N = 1401)
<b>Age category (years)</b>			
<65	121 (13.0%)	69 (14.7%)	190 (13.5%)
65 to <75	368 (39.4%)	198 (42.3%)	566 (40.4%)
≥75	444 (47.6%)	201 (42.9%)	645 (46.0%)
<b>Age (years)</b>			
Mean (SD)	73.8 (7.83)	72.9 (7.63)	73.5 (7.77)
Median (min, max)	74.0 (50.0, 95.0)	73.0 (53.0, 92.0)	74.0 (50.0, 95.0)
<b>Race</b>			
American Indian or Alaskan Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Asian	142 (15.2%)	88 (18.8%)	230 (16.4%)
Black or African American	21 (2.3%)	10 (2.1%)	31 (2.2%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	3 (0.3%)	2 (0.4%)	5 (0.4%)
White	671 (71.9%)	320 (68.4%)	991 (70.7%)
Multiple	4 (0.4%)	4 (0.9%)	8 (0.6%)
Other	15 (1.6%)	5 (1.1%)	20 (1.4%)
Missing	77 (8.3%)	39 (8.3%)	116 (8.3%)
<b>Ethnicity</b>			
Hispanic or Latino	76 (8.1%)	37 (7.9%)	113 (8.1%)
Not Hispanic or Latino	784 (84.0%)	392 (83.8%)	1176 (83.9%)
Not Reported/Unknown	73 (7.8%)	39 (8.3%)	112 (8.0%)
<b>Weight (kg)</b>			
Mean (SD)	84.0 (15.87)	83.6 (16.21)	83.9 (15.98)
Median (min, max)	82.0 (43.1, 149.8)	82.0 (38.0, 167.0)	82.0 (38.0, 167.0)
Missing	0	1	1
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Mean (SD)	28.2 (4.53)	28.2 (4.72)	28.2 (4.60)
Median (min, max)	27.7 (15.8, 51.1)	27.5 (16.9, 51.5)	27.6 (15.8, 51.5)
Missing	2	3	5

Fonte: Extraído de referência 2

Em relação às características basais do cancro da próstata, encontravam-se equilibradas entre os grupos de tratamento. As características basais do cancro da próstata encontram-se descritas na Tabela 7.

Tabela 7: Características basais do cancro da próstata

	Enzalutamide (N = 933)	Placebo (N = 468)	Total (N = 1401)
<b>Baseline ECOG performance status</b>			
0	747 (80.1%)	382 (81.6%)	1129 (80.6%)
1	185 (19.8%)	85 (18.2%)	270 (19.3%)
>1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Missing	1 (0.1%)	1 (0.2%)	2 (0.1%)
<b>Disease status (by blinded independent central review)</b>			
Nonmetastatic	910 (97.5%)	454 (97.0%)	1364 (97.4%)
Metastatic <sup>a</sup>	23 (2.5%)	14 (3.0%)	37 (2.6%)
<b>Baseline prior or concurrent use of BTA<sup>b</sup></b>			
No (0)	828 (88.7%)	420 (89.7%)	1248 (89.1%)
Yes	105 (11.3%)	48 (10.3%)	153 (10.9%)
1	103 (11.0%)	47 (10.0%)	150 (10.7%)
2	2 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.2%)
<b>PSA DT category<sup>b</sup></b>			
<6 months	715 (76.6%)	361 (77.1%)	1076 (76.8%)
≥6 months	217 (23.3%)	107 (22.9%)	324 (23.1%)
Missing	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
<b>Stratification<sup>a</sup></b>			
PSA DT <6 months and no baseline BTA	642 (68.8%)	327 (69.9%)	969 (69.2%)
PSA DT <6 months and baseline BTA	73 (7.8%)	34 (7.3%)	107 (7.6%)
PSA DT ≥6 months and no baseline BTA	185 (19.8%)	93 (19.9%)	278 (19.8%)
PSA DT ≥6 Months and baseline BTA	32 (3.4%)	14 (3.0%)	46 (3.3%)
Missing	1 (0.1%)	0	1 (<0.1%)
<b>PSA DT (months)</b>			
Mean (SD)	4.3 (2.76)	4.3 (3.91)	4.3 (3.19)
Median	3.8	3.6	3.7
Minimum, maximum	0.4, 37.4	0.5, 71.8	0.4, 71.8
Missing	1	0	1
<b>Serum PSA (ng/mL)</b>			
Mean (SD)	22.2 (46.14)	22.1 (41.08)	22.2 (44.50)
Median	11.1	10.2	10.7
Minimum, maximum	0.8, 1071.1	0.2, 467.5	0.2, 1071.1
Missing	0	1	1
<b>Pain score as assessed by BPI (Short Form) Question #3</b>			
0-1	639 (68.5%)	336 (71.8%)	975 (69.6%)
2-3	106 (11.4%)	52 (11.1%)	158 (11.3%)
>3	142 (15.2%)	51 (10.9%)	193 (13.8%)
Missing	46 (4.9%)	29 (6.2%)	75 (5.4%)
<b>FACT-P global score</b>			
Mean (SD)	119.5 (17.75)	120.8 (16.73)	120.0 (17.43)
Median	121.0	122.8	121.2
Minimum, maximum	54.2, 155.0	39.2, 152.0	39.2, 155.0
Missing	46	29	75
<b>EQ-5D-5L health score</b>			
Mean (SD)	76.2 (16.92)	77.5 (15.97)	76.6 (16.61)
Median	80.0	80.0	80.0
Minimum, maximum	0.0, 100.0	17.0, 100.0	0.0, 100.0
Missing	49	29	78

Fonte: Extraído de referência 2

**Tratamento anti cancro subsequente em doentes que descontinuaram tratamento**

Dos doentes que descontinuaram a medicação experimental, 26,2% no grupo enzalutamida e 55,5% no grupo controlo receberam tratamento anti cancro subsequente. Os medicamentos mais frequentemente utilizados, nos grupos enzalutamida e controlo foram, respetivamente, docetaxel (7,7% e 20,2%), abiraterona (7,0% vs 27,7%), leuprorelina (5,3% vs 4,5%) e bicalutamida (1,6% vs 6,2%).

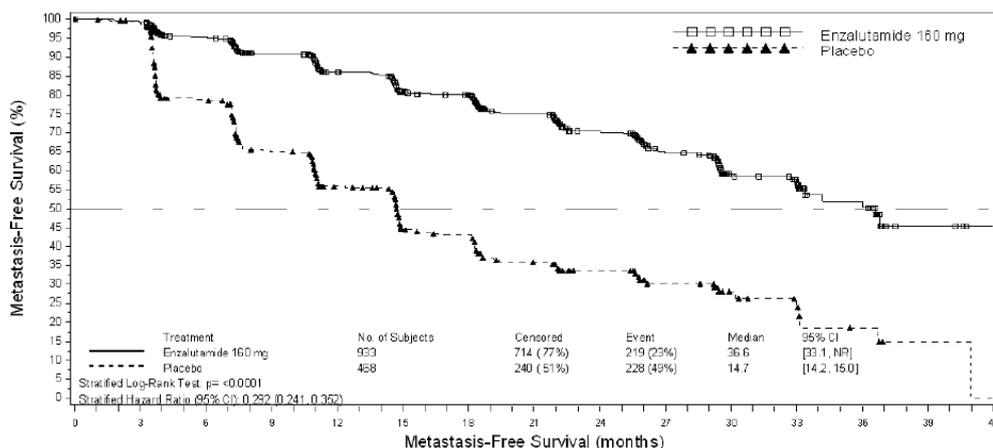
**Eficácia**

**Sobrevivência livre de doença metastática**

Na análise primária (data de corte 28 de junho de 2017), a mediana da sobrevivência livre de doença metastática foi de 36,6 meses (IC95% 33,1 a NA) no grupo enzalutamida e de 14,7 meses (IC95% 14,2 a 15,0) no grupo placebo, uma diferença de 21,9 meses (razão de riscos 0,292; IC95% 0,241 a 0,352;  $p < 0,0001$ ).

As curvas de *Kaplan-Meier* da sobrevivência livre de metástases, com as metástases basais não censuradas, estão representadas na Figura 4.

**Figura 4: Sobrevivência livre de metástases**

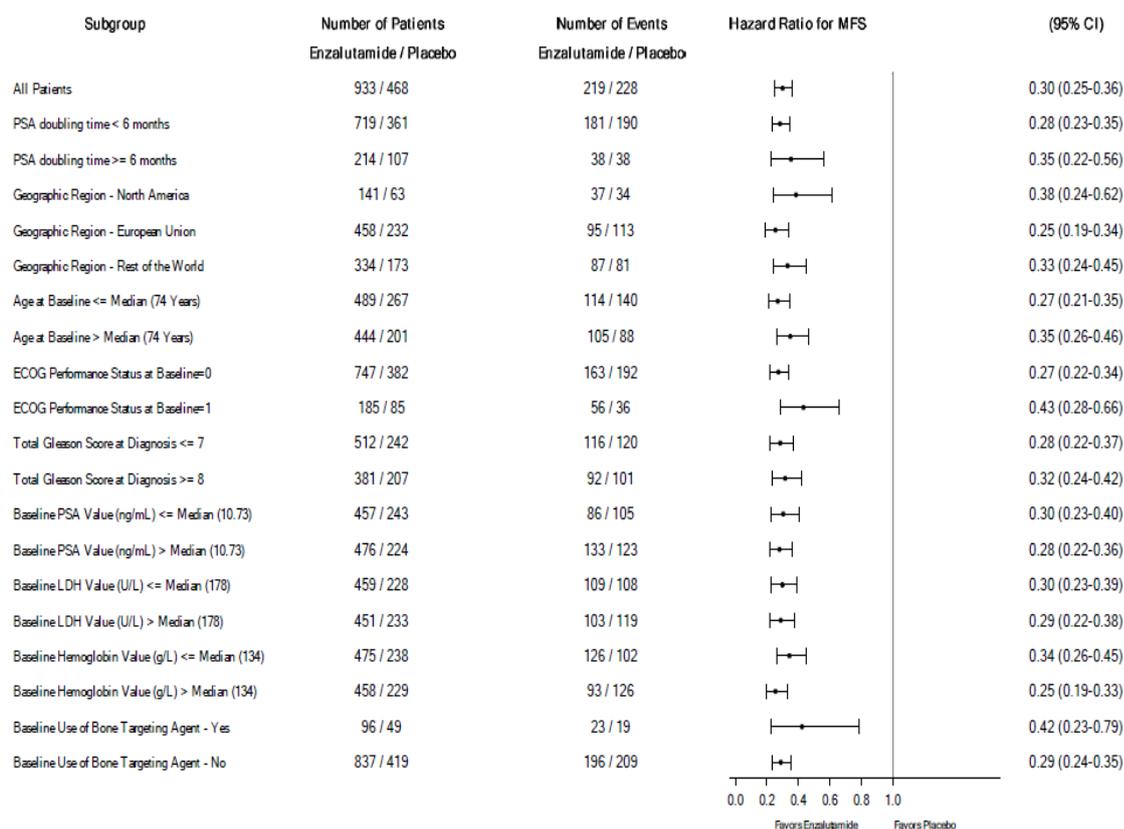


	0/0	5/5	36/41	33/74	31/105	31/136	4/140	23/163	19/182	16/198	11/209	2/211	5/216	3/219	0/219
Enzalutamide 160 mg:															
Event/Cum. Events	0/0	5/5	36/41	33/74	31/105	31/136	4/140	23/163	19/182	16/198	11/209	2/211	5/216	3/219	0/219
Patients at Risk	933	866	759	637	528	431	418	328	237	159	87	77	31	4	0
Placebo:															
Event/Cum. Events	0/0	5/5	53/88	48/136	28/164	29/193	4/197	15/212	4/216	4/220	2/222	2/224	2/226	1/227	1/228
Patients at Risk	468	420	296	212	157	105	98	64	49	31	16	11	5	1	0

Fonte: Extraído de referência 2

Os resultados do efeito do tratamento na SLDM, para todos os subgrupos considerados, são apresentados na Figura 5 (gráfico de floresta). O efeito do tratamento foi consistente para todos os subgrupos considerados.

**Figura 5: Efeito do tratamento na SLMI por subgrupos**



Fonte: Extraído de referência 2

### Sobrevivência global

Na data da análise interina, quando tinham ocorrido 165 mortes das 135 mortes esperadas nesta data, representando 30,2% das 546 mortes estimadas como necessárias, tinham morrido 62 doentes (13,2%) no grupo placebo e 103 doentes (11,0%) no grupo enzalutamida (razão de riscos 0,795; IC95% 0,580 a 1,89; p= 0,1519). A mediana de sobrevivência global não era estimável no grupo enzalutamida (IC95% NE a NE), nem no grupo placebo (IC95% NE a NE).

Na data da análise final (15 de outubro de 2019), quando tinham ocorrido 466 mortes, das 596 mortes estimadas como necessárias (78%), tinham morrido 178 doentes (38,0%) no grupo placebo, e 288 doentes (30,9%) no grupo enzalutamida (razão de riscos 0,734; IC95% 0,608 a 0,885; p= 0,0011). A mediana de sobrevivência global era de 67,0 meses no grupo enzalutamida (IC95% 64 a NE) e de 56,3

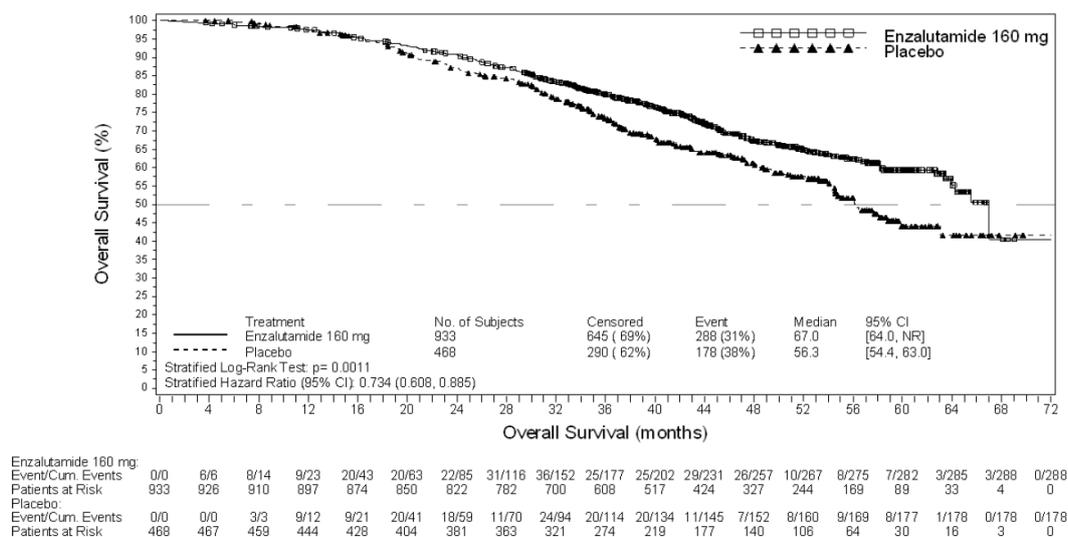
## Xtandi (Enzalutamida)

meses no grupo placebo (IC95% 54,4 a 63,0), uma diferença de 11 meses. A taxa de sobrevivência aos 36 meses era de 80,0% (IC95% 0,77 a 0,83) no grupo enzalutamida e de 73,0% (IC95% 0,69 a 0,77) no grupo placebo.

A análise de sobrevivência global foi conduzida a um nível de alfa global de 0,05 ou a um nível global de 0,03 se o tempo até à progressão de PSA ou tempo até nova terapêutica antineoplásica não mostrassem significado estatístico. À data da análise final não são reportados os resultados do efeito do tratamento no tempo até à progressão do PSA, pelo que numa interpretação conservadora, considerou-se que não teve significado estatístico. Assim, para a análise final de sobrevivência global o nível de significância era 0,026, tendo a diferença entre grupos mostrado significado estatístico ( $p=0,0011$ ).

Estes dados são apresentados na Figura 6.

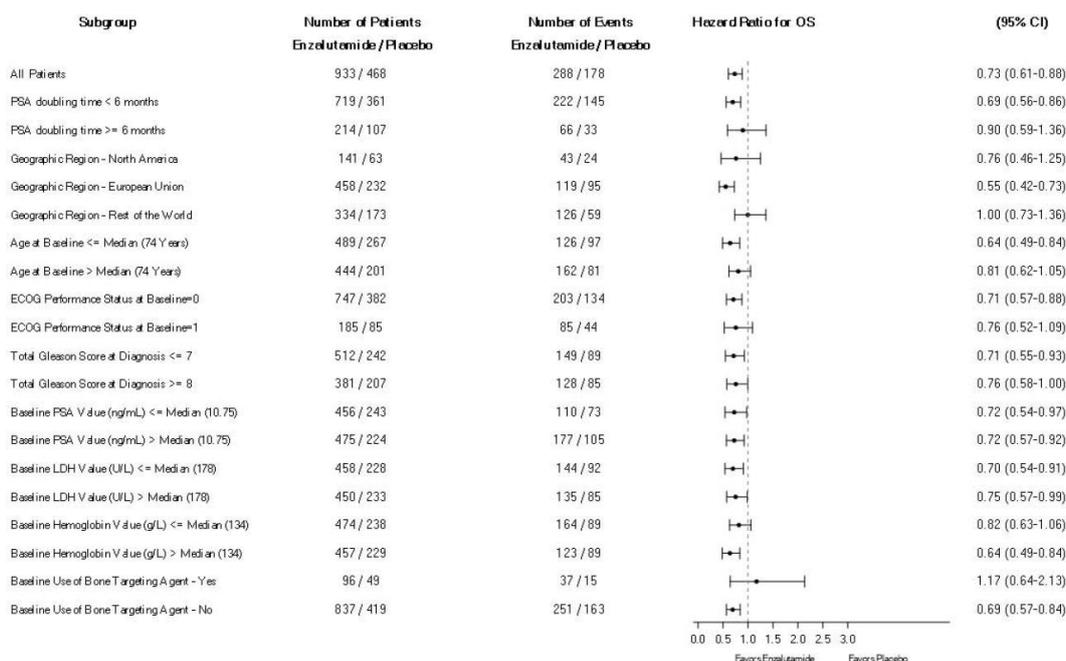
Figura 6: *Sobrevivência global (análise final)*



Fonte: Extraído de referência 3

Os resultados do efeito do tratamento na sobrevivência global, para todos os subgrupos considerados, são apresentados na Figura 7 (gráfico de floresta). O efeito do tratamento foi consistente para todos os subgrupos considerados.

**Figura 7: Sobrevivência global por subgrupos (análise final)**



Fonte: Extraído de referência 3

**Tempo até à progressão de PSA**

À data da análise interina, a mediana do tempo até à progressão de PSA foi de 37,2 meses (IC95% 33,1 a NE) no grupo enzalutamida e de 3,9 meses (IC95% 3,8 a 4,0) no grupo placebo (razão de riscos 0,066; IC95% 0,054 a 0,081; p< 0,0001).

Na data da análise final (15 de outubro de 2019), não são reportados os resultados do tempo até à progressão PSA.

**Tempo até à nova terapêutica anti-neoplásica**

À data da análise interina, a mediana do tempo até à nova terapêutica antineoplásica era de 39,6 meses (IC95% 37,7 a NE) no grupo enzalutamida e de 17,7 meses (IC95% 16,2 a 19,7) no grupo placebo (razão de riscos 0,208; IC95% 0,168 a 0,258; p< 0,0001).

À data da análise final, a mediana do tempo até à nova terapêutica antineoplásica era de 66,7 meses (IC95% 56,4 a NE) no grupo enzalutamida e de 19,1 meses (IC95% 17,4 a 22,1) no grupo placebo (razão de riscos 0,295; IC95% 0,252 a 0,346; p< 0,0001).

O tratamento antineoplásico mais frequentemente utilizado foi, respetivamente, no grupo enzalutamida e placebo, docetaxel (20,2% vs 30,8%), carbazitaxel (4,9% vs 10,5%), abiraterona (16,3% vs 38,3%), antiandrógenos (4,8% vs 23,2%), e bicalutamida (3,2% vs 9,5%).

### ***Tempo até à progressão da dor***

À data da primeira análise interina, a mediana do tempo até à progressão da dor era de 18,5 meses (IC95% 17,0 a 22,1) no grupo enzalutamida e de 18,4 meses (IC95% 14,8 a 22,1) no grupo placebo (razão de riscos 0,959; IC95% 0,801 a 1,149; p nominal 0,6534).

Na data da análise final (15 de outubro de 2019), não são reportados os resultados do tempo até à progressão da dor.

### ***Tempo até ao primeiro uso de quimioterapia citotóxica***

À data da primeira análise interina, a mediana do tempo até ao primeiro uso de quimioterapia citotóxica não era estimável (IC95% 38,1 a NE) no grupo enzalutamida e de 39,7 meses (IC95% 38,9 a 41,3) no grupo placebo (razão de riscos 0,378; IC95% 0,282 a 0,507; p nominal < 0,0001).

À data da análise final, a mediana do tempo até ao primeiro uso de quimioterapia citotóxica não era estimável (IC95% 66,0 a NE) no grupo enzalutamida, nem era estimável (IC95% 54,9 a NE) no grupo placebo (razão de riscos 0,544; IC95% 0,442 a 0,670; p nominal < 0,0001).

Não é justificado o motivo pelo qual não era estimável o tempo até ao primeiro uso de quimioterapia citotóxica do grupo placebo na análise final, quando este tempo já era estimável à data da primeira análise interina.

### ***Sobrevivência específica da doença livre de quimioterapia***

À data da primeira análise interina, sobrevivência específica da doença livre de quimioterapia era de 39,6 meses (IC95% 37,7 a NE) no grupo enzalutamida e de 38,9 meses (IC95% 30,9 a 41,3) no grupo placebo (razão de riscos 0,398; IC95% 0,307 a 0,515; p nominal < 0,0001).

Na data da análise final (15 de outubro de 2019), não são reportados os resultados da sobrevivência específica da doença livre de quimioterapia.

### ***Sobrevivência livre de quimioterapia***

À data da primeira análise interina, a mediana da sobrevivência livre de quimioterapia era de 38,1 meses (IC95% 37,7 a NE) no grupo enzalutamida e de 34,0 meses (IC95% 30,3 a 39,7) no grupo placebo (razão de riscos 0,504; IC95% 0,400 a 0,636; p nominal < 0,0001).

À data da análise final (15 de outubro de 2019), a mediana da sobrevivência livre de quimioterapia era de 58,3 meses (IC95% 52,6 a 66,0) no grupo enzalutamida e era de 41,6 meses (IC95% 37,3 a 46,4) no grupo placebo (razão de riscos 0,615; IC95% 0,523 a 0,724; p nominal < 0,0001).

A sobrevivência livre de quimioterapia aos 36 meses era de 69% (IC95% 66% a 72%) no grupo enzalutamida e de 57% (IC95% 52% a 61%) no grupo placebo.

### ***Taxas de resposta PSA***

A resposta PSA foi avaliada a um nível de redução do PSA superior ou igual a 50%, a um nível igual ou superior a 90% e a um nível de redução para níveis de PSA indetetáveis.

À data da primeira análise interina, a taxa de respondedores com redução PSA  $\geq 50\%$  foi de 76,3% (IC95% 73,5 a 79,0) no grupo enzalutamida e de 2,4% (IC95% 1,2 a 4,2) no grupo placebo. A diferença entre grupos na taxa de resposta foi de 73,96% (IC95% 79,91 a 77,05; p nominal < 0,0001).

À data da primeira análise interina, a taxa de respondedores com redução PSA  $\geq 90\%$  foi de 55,9% (IC95% 52,7 a 59,2) no grupo enzalutamida e de 0,4% (IC95% 0,1 a 1,5) no grupo placebo. A diferença entre grupos na taxa de resposta foi de 55,52% (IC95% 52,28 a 58,76; p nominal < 0,0001).

À data da primeira análise interina, a taxa de respondedores para níveis indetetáveis foi de 9,6% (IC95% 7,8 a 11,7) no grupo enzalutamida e de 0,0% no grupo placebo. A diferença entre grupos na taxa de resposta foi de 9,65% (IC95% 7,75 a 11,54; p nominal < 0,0001).

Na data da análise final (15 de outubro de 2019), não são reportados os resultados da taxa de resposta PSA.

### ***Qualidade de vida por escala validada***

Trata-se de uma análise 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)*, and 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 enzalutamida 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 tiveram significado estatístico para a maioria das comparações e das medidas de resultado utilizadas.

Estes dados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: *qualidade de vida*

	Diferença média nos mínimos quadrados face à avaliação inicial (IC 95%)				Tempo mediano até progressão ou degradação, meses (IC 95%)			
	Enzalutamida	Placebo	Enzalutamida versus placebo	Valor-p	Enzalutamida	Placebo	HR	Valor-p
<b>BPI-SF</b>								
Item 3 (dor máxima)	0,52 (0,27; 0,77)	0,73 (0,31; 1,16)	-0,21 (-0,66; 0,24);	0,353	34,69 (29,73; 36,86)	30,52 (22,11; não atingido)	0,82 (0,66; 1,03)	0,085
Gravidade da dor	0,49 (0,30; 0,69)	0,55 (0,23; 0,87)	-0,06 (-0,40; 0,29)	0,746	36,83 (34,69; não atingido)	Não atingido	0,75 (0,57; 0,97)	0,028
Interferência atribuível à dor	0,65 (0,45; 0,84)	0,85 (0,53; 1,16)	-0,20 (-0,53; 0,13)	0,237	33,15 (29,54; não atingido)	30,52 (22,11; não atingido)	0,94 (0,76; 1,18)	0,602
<b>EORTC QLQ-PR25</b>								
Sintomas e funcionalidade da bexiga	2,28 (1,34; 3,23)	1,42 (-0,14; 2,99)	0,86 (-0,80; 2,52)	0,309	33,15 (29,50; não atingido)	25,89 (18,43; 29,67)	0,72 (0,59; 0,89)	0,0018
Sintomas relacionados com o tratamento hormonal	1,55 (0,26; 2,83)	-1,83 (-3,86; 0,20)	3,38 (1,24; 5,51)	0,0020	33,15 (29,60; não atingido)	36,83 (29,47; não atingido)	1,29 (1,02; 1,63)	0,035
Sintomas e problemas urinários	3,07 (1,31; 4,83)	3,93 (1,08; 6,77)	-0,86 (-3,89; 2,18)	0,579	36,86 (33,35; não atingido)	25,86 (18,53; 29,47)	0,58 (0,46; 0,72)	<0,0001
<b>FACT-P</b>								
Pontuação total	-7,17 (-8,98; -5,35)	-9,20 (-12,05; -6,36)	2,04 (-0,97; 5,04)	0,184	22,11 (18,63-25,86)	18,43 (14,85; 19,35)	0,83 (0,69; 0,99)	0,037
Subescala do CP	-2,61 (-3,24; -1,99)	-3,32 (-4,31; -2,32)	0,70 (-0,35; 1,75)	0,189	18,43 (14,85; 18,66)	14,69 (11,07; 16,20)	0,79 (0,67; 0,93)	0,0042
Subescala de dor relacionada com CP	-0,93 (-1,28; -0,59)	-1,06 (-1,62; -0,51)	0,13 (-0,46; 0,71)	0,668	25,76 (22,11; 29,47)	22,11 (18,40; 30,52)	0,94 (0,78; 1,14)	0,521
Bem-estar físico	-2,26 (-2,71; -1,81)	-2,00 (-2,71; -1,29)	-0,26 (-1,00; 0,49)	0,499	18,56 (16,82; 22,18)	19,35 (18,33; 25,79)	1,15 (0,96; 1,38)	0,135
Bem-estar social/familiar	0,30 (-0,25; 0,85)	-0,64 (-1,51; 0,24)	0,94 (0,02; 1,85)	0,045	34,04 (29,60; não atingido)	29,50 (25,79; não atingido)	0,87 (0,71; 1,08)	0,219
Bem-estar emocional	-0,24 (-0,63; 0,14)	-0,58 (-1,19; 0,03)	0,34 (-0,30; 0,98)	0,303	36,73 (33,12; 38,21)	29,47 (22,18; 33,15)	0,69 (0,55; 0,86)	0,0008
Bem-estar funcional	-2,44 (-2,98; -1,90)	-2,57 (-3,44; -1,70)	0,13 (-0,78; 1,05)	0,774	18,60 (18,20; 22,14)	18,37 (14,78; 18,66)	0,94 (0,79; 1,13)	0,524
EQ-5D-5L - VAS	-4,57 (-6,36; -2,77)	-5,29 (-8,17; -2,41)	0,72 (-2,30; 3,75)	0,639	22,11 (18,46-25,66)	14,75 (11,07; 18,17)	0,75 (0,63; 0,90)	0,0013

BPI-SF: Brief Pain Inventory - Short Form; EORTC QLQ-PR25: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Prostate Cancer Module; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confiança a 95%;

## Segurança

As populações de segurança incluíram 930 doentes no grupo enzalutamida e 465 doentes no grupo controlo. À data da análise final, observaram-se eventos adversos em 876 doentes (94,2%) no grupo enzalutamida e em 380 doentes (81,7%) no grupo placebo. Observaram-se eventos adversos graves em 372 doentes (40,0%) no grupo enzalutamida e em 100 doentes (21,5%) no grupo placebo. Descontinuaram tratamento por eventos adversos 143 doentes (15,4%) no grupo enzalutamida e 31 doentes (6,7%) no grupo placebo. Observaram-se eventos adversos que levaram à morte em 51 doentes (5,5%) no grupo enzalutamida e em 3 doentes (0,6%) no grupo placebo.

Eventos adversos graves relacionados com o fármaco de estudo foram observados em 57 doentes (6,1%) no grupo enzalutamida e em 14 doentes (3,0%) no grupo placebo.

Os eventos adversos mais frequentes, respetivamente nos grupos enzalutamida e placebo, foram náusea (8,3% vs 5,4%), diarreia (5,3% vs 4,7%), fadiga (31,2% vs 12,3%), astenia (7,4% vs 4,1%), anorexia (8,3% vs 1,7%), tonturas (6,3% vs 3,7%), cefaleias (6,2% vs 3,2%), rubor (11,4% vs 6,2%), e hipertensão (8,6% vs 3,4%).

O tratamento com enzalutamida esteve associado a um maior número de eventos adversos, mas estes eventos foram manejáveis. Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 9.

**Tabela 9: Eventos adversos mais frequentes (análise final)**

System Organ Class Preferred Term	Enzalutamide 160 mg <sup>a</sup> (N = 930)		Placebo <sup>b</sup> (N = 465)		Placebo Crossover <sup>c</sup> (N = 87)	
	All	Grade 3/4/5	All	Grade 3/4/5	All	Grade 3/4/5
Number of patients reporting at least 1 study drug-related TEAE	635 (68.3%)	151 (16.2%)	218 (46.9%)	27 (5.8%)	37 (42.5%)	7 (8.0%)
Gastrointestinal disorders	208 (22.4%)	9 (1.0%)	79 (17.0%)	2 (0.4%)	7 (8.0%)	0 (0.0%)
Nausea	77 (8.3%)	0 (0.0%)	25 (5.4%)	0 (0.0%)	3 (3.4%)	0 (0.0%)
Diarrhoea	49 (5.3%)	3 (0.3%)	22 (4.7%)	2 (0.4%)	3 (3.4%)	0 (0.0%)
General disorders and administration site conditions	372 (40.0%)	47 (5.1%)	88 (18.9%)	3 (0.6%)	19 (21.8%)	2 (2.3%)
Fatigue	290 (31.2%)	33 (3.5%)	57 (12.3%)	1 (0.2%)	11 (12.6%)	0 (0.0%)
Asthenia	69 (7.4%)	12 (1.3%)	19 (4.1%)	0 (0.0%)	6 (6.9%)	1 (1.1%)
Metabolism and nutrition disorders	97 (10.4%)	8 (0.9%)	16 (3.4%)	3 (0.6%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)
Decreased appetite	77 (8.3%)	4 (0.4%)	8 (1.7%)	1 (0.2%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)
Nervous system disorders	220 (23.7%)	23 (2.5%)	46 (9.9%)	1 (0.2%)	11 (12.6%)	2 (2.3%)
Dizziness	59 (6.3%)	4 (0.4%)	17 (3.7%)	0 (0.0%)	3 (3.4%)	0 (0.0%)
Headache	58 (6.2%)	2 (0.2%)	15 (3.2%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)	0 (0.0%)
Vascular disorders	182 (19.6%)	37 (4.0%)	48 (10.3%)	5 (1.1%)	9 (10.3%)	1 (1.1%)
Hot flush	106 (11.4%)	1 (0.1%)	29 (6.2%)	0 (0.0%)	3 (3.4%)	0 (0.0%)
Hypertension	80 (8.6%)	33 (3.5%)	16 (3.4%)	4 (0.9%)	5 (5.7%)	1 (1.1%)

Fonte: Extraído de referência 3

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional da enzalutamida foi depois analisado para cada medida de resultado.

### ***Sobrevivência global***

Não se observaram diferenças na sobrevivência global entre grupos de tratamento à data da análise interina, tendo-se observado uma diferença de 11 meses, com significado estatístico, favorecendo a enzalutamida, à data da análise final.

Na data da análise interina, quando tinham ocorrido 165 mortes, das 135 mortes esperadas nesta data, representando 30,2% das 546 mortes estimadas como necessárias, tinham morrido 62 doentes (13,2%) no grupo placebo e 103 doentes (11,0%) no grupo enzalutamida (razão de riscos 0,795; IC95% 0,580 a 1,89;  $p=0,1519$ ). A mediana de sobrevivência global não era estimável no grupo enzalutamida (IC95% NE a NE), nem no grupo placebo (IC95% NE a NE).

Na data da análise final (15 de outubro de 2019), quando tinham ocorrido 466 mortes, das 596 mortes estimadas como necessárias (78%), tinham morrido 178 doentes (38,0%) no grupo placebo e 288 doentes (30,9%) no grupo enzalutamida (razão de riscos 0,734; IC95% 0,608 a 0,885;  $p=0,0011$ ). A mediana de sobrevivência global era de 67,0 meses no grupo enzalutamida (IC95% 64 a NE) e de 56,3 meses no grupo placebo (IC95% 54,4 a 63,0). A taxa de sobrevivência aos 36 meses era de 80,0% (IC95% 0,77 a 0,83) no grupo enzalutamida e de 73,0% (IC95% 0,69 a 0,77) no grupo placebo.

### ***Sobrevivência livre de doença metastática***

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

Na análise primária (data de corte 28 de junho de 2017), a mediana da sobrevivência livre de doença metastática foi de 36,6 meses (IC95% 33,1 a NA) no grupo enzalutamida e de 14,7 meses (IC95% 14,2 a 15,0) no grupo placebo, uma diferença de 21,9 meses (razão de riscos 0,292; IC95% 0,241 a 0,352;  $p<0,0001$ ).

### ***Tempo para a progressão sintomática***

Não se observou diferença entre grupos de tratamento em relação ao tempo até à progressão sintomática. À data da primeira análise interina, a mediana do tempo até à progressão da dor era de

Xtandi (Enzalutamida)

18,5 meses (IC95% 17,0 a 22,1) no grupo enzalutamida e de 18,4 meses (IC95% 14,8 a 22,1) no grupo placebo (razão de riscos 0,959; IC95% 0,801 a 1,149; p nominal 0,6534).

Na data da análise final (15 de outubro de 2019), não são reportados os resultados do tempo até à progressão da dor.

### ***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. Não se observaram diferenças significativas na qualidade de vida entre grupos de tratamento.

### ***Eventos adversos***

Observaram-se mais eventos adversos com enzalutamida, mas esta não levantou preocupações de segurança. À data da análise final, observaram-se eventos adversos em 876 doentes (94,2%) no grupo enzalutamida e em 380 doentes (81,7%) no grupo placebo.

### ***Eventos adversos graves***

Observaram-se mais eventos adversos graves com enzalutamida, mas esta não levantou preocupações de segurança. Observaram-se eventos adversos graves em 372 doentes (40,0%) no grupo enzalutamida e em 100 doentes (21,5%) no grupo placebo.

### ***Descontinuação de tratamento por eventos adversos***

Mais doentes no grupo de enzalutamida descontinuaram tratamento por toxicidade. Observaram-se eventos adversos que levaram à morte em 51 doentes (5,5%) no grupo enzalutamida e em 3 doentes (0,6%) no grupo placebo.

## **7. Qualidade da evidência submetida**

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

A qualidade da evidência foi classificada como baixa para as medidas de resultado tempo para a progressão sintomática e qualidade de vida e como alta para todas as outras medidas de resultado. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa incerteza 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

Foi avaliado o benefício adicional da enzalutamida no tratamento de homens com “carcinoma da próstata não metastático resistente à castração, com alto risco de doença metastática”.

Os critérios de avaliação definidos previam a avaliação do benefício adicional da enzalutamida numa única população: Homens com carcinoma da próstata não metastático resistente à castração, com alto risco de doença metastática, em que a intervenção era enzalutamida mais terapêutica de privação androgénia e o comparador era terapêutica de privação androgénia.

Foi avaliada a evidência sobre a eficácia e segurança comparativa da enzalutamida na indicação de interesse submetida pelo TAIM e considerou-se que o estudo relevante era o estudo PROSPER.

O estudo PROSPER2-3 foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 1.401 doentes, com cancro da próstata resistente à castração, não metastático, com duplicação do PSA em  $\leq 10$  meses, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem enzalutamida (n= 933) ou placebo (n= 468), 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, 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.

A enzalutamida reduziu a mortalidade em 27%, aumentou o tempo mediano de sobrevivência global em 11 meses 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 enzalutamida não parece estar associado a agravamento da qualidade de vida.

Em termos de sobrevivência global, na data da análise final, quando tinham ocorrido 466 mortes, das 596 mortes estimadas como necessárias (78%), tinham morrido 178 doentes (38,0%) no grupo placebo, e 288 doentes (30,9%) no grupo enzalutamida (razão de riscos 0,734; IC95% 0,608 a 0,885;  $p=0,0011$ ). A mediana de sobrevivência global era de 67,0 meses no grupo enzalutamida (IC95% 64 a NE) e de 56,3 meses no grupo placebo (IC95% 54,4 a 63,0). A taxa de sobrevivência aos 36 meses era de 80,0% (IC95% 0,77 a 0,83) no grupo enzalutamida e de 73,0% (IC95% 0,69 a 0,77) no grupo placebo.

Em termos de sobrevivência livre de doença metastática, na análise primária (data de corte 28 de junho de 2017), a mediana da sobrevivência livre de doença metastática foi de 36,6 meses (IC95% 33,1 a NA) no grupo enzalutamida e de 14,7 meses (IC95% 14,2 a 15,0) no grupo placebo, uma diferença de 21,9 meses (razão de riscos 0,292; IC95% 0,241 a 0,352;  $p<0,0001$ ).

Em termos de mediana do tempo até à progressão da dor, à data da análise interina, não se observou diferença entre grupos de tratamento em relação ao tempo até à progressão sintomática. À data da primeira análise interina, a mediana do tempo até à progressão da dor era de 18,5 meses (IC95% 17,0 a 22,1) no grupo enzalutamida e de 18,4 meses (IC95% 14,8 a 22,1) no grupo placebo (razão de riscos 0,959; IC95% 0,801 a 1,149;  $p$  nominal 0,6534).

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

No que diz respeito a eventos adversos, a enzalutamida parece apresentar um perfil de toxicidade manejável.

No estudo PROSPER, 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 enzalutamida. Os doentes deverão apresentar um bom estado

Xtandi (Enzalutamida)

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.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional da enzalutamida no tratamento de homens com “*carcinoma da próstata não metastático resistente à castração, com alto risco de doença metastática*”.

Foi considerado que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado moderado na adição de enzalutamida a tratamento de privação androgénia em relação ao tratamento de privação androgénia isoladamente.

Esta recomendação é baseada nos seguintes factos:

Num estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 1.401 doentes, com cancro da próstata resistente à castração, não metastático, com duplicação do PSA em  $\leq 10$  meses, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem enzalutamida (n= 933) ou placebo (n= 468), continuando a receber terapêutica de privação androgénia, a enzalutamida reduziu a mortalidade em 27%, aumentou o tempo mediano de sobrevivência global em 11 meses, e aumentou o tempo mediano de sobrevivência livre de doença metastática em 22 meses, não parecendo estar associado a agravamento da qualidade de vida, e sem levantar preocupações relevantes de segurança.

A enzalutamida deve ser usada em doentes com carcinoma da próstata não metastático resistente à castração, que apresentam um tempo de duplicação do PSA sérico de 10 ou menos meses durante tratamento de privação androgénica, e que tenham um bom estado funcional (ECOG 0 ou 1).

## 10. Avaliação económica

Foi realizado um estudo de avaliação económica do medicamento enzalutamida no tratamento de homens adultos com CPRCnm com alto risco de metastização. O comparador considerado no modelo foi a Terapêutica de privação androgénia (TPA);

Foi desenvolvido um modelo semi-Markov com três estádios de saúde: “doença estável” (CPRCnm), “doença progressiva” (CPRCm) e estádio absorvente “morte”. O estádio CPRCm é dividido em três subestádios (PD1, PD2 e PD3), representativos da primeira, segunda e terceira linhas terapêuticas disponíveis para CPRCm. Os doentes entram no modelo no estádio CPRCnm e iniciam o tratamento com enzalutamida + TPA ou TPA. Os doentes permanecem em CPRCnm e mantêm o tratamento inicial até que ocorra metastização. Aquando da metastização, o tratamento inicial é descontinuado e os doentes transitam para o estádio CPRCm-subestádio PD1. Os doentes permanecem no estádio CPRCm enquanto realizarem terapêuticas subsequentes, podendo transitar para subestádios mais avançados ou para “morte”.

As probabilidades de transição entre os estádios CPRCnm e CPRCm foram estimadas a partir das curvas SLM e curva de sobrevivência geral (OS). As probabilidades de transição entre os subestádios de CPRCm baseiam-se no tempo mediano até descontinuação dos tratamentos. A transição entre os estádios CPRCnm e CPRCm para a morte é estimada a partir da curva de OS. As curvas foram retiradas do PROSPER, estudo de fase III, aleatorizado, com dupla ocultação e multinacional.

O modelo simula a progressão da coorte num horizonte temporal correspondente a 20 anos.

A taxa de eventos adversos (EA) por braço terapêutico foi obtida a partir dos resultados observados no PROSPER. Foram incluídos no modelo económico os EA de grau 3/4, com incidência superior a 1% em pelo menos um dos braços de tratamento. Os EA afetam apenas os custos estimados.

No estudo PROSPER, a qualidade de vida relacionada à saúde foi eliciada com questionários EQ-5D-5L. Foram aplicadas as tarifas para a população do Portuguesa para os estádios CRPCnm e CPECM-PD1. A utilidade nos estádios PD2 e PD3 não foi eliciada no PROSPER. Os autores assumiram uma redução da utilidade, em relação ao estádio PD1, baseada na literatura.

O modelo incluiu os seguintes custos diretos:

- i) Custo farmacológicos e de administração de medicamentos no estádio CPRCnm;
- ii) Custos farmacológicos e de administração no estádio CPRCnm;

- iii) Custos de medicação concomitante;
- iv) Custos de monitorização dos pacientes em cada estágio;
- v) Custos de tratamento de eventos ósseos;
- vi) Custos de tratamento dos EA;
- vii) Custos com cuidados terminais.

O consumo de recursos específicos foi obtido junto de um painel de peritos com experiência nos maiores hospitais portugueses.

No seguimento desta recomendação pela CATS, 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. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Enzalutamida). INFARMED IP. 28 de setembro de 2020;

12.2. Clinical Study Report – A multinational, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III efficacy and safety study of enzalutamide in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. 28 de junho de 2017;

12.3. Clinical Study Report – PROSPER: A multinational, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III efficacy and safety study of enzalutamide in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. 24 de abril de 2020;

12.4. EXIGO. Dossier de valor terapêutico de Xtandi® (enzalutamida) no tratamento de homens adultos com cancro da próstata resistente à castração não metastático (CPRCnm) com alto risco de metastização. Julho de 2020.