

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## NUBEQA (DAROLUTAMIDA)

*Tratamento de homens adultos com cancro da próstata metastático hormonosensível (CPmHS) em associação com docetaxel e terapêutica de privação androgénica*

Avaliação prévia hospitalar de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

05/08/2024

Nubeqa (Darolutamida)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 30/07/2024

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

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

**Nome do medicamento:** Nubeqa

**Apresentação:**

*Nubeqa - 112 Unidades, Comprimido revestido por película, 300 mg, registo n.º 5794649*

**Titular da AIM:** Bayer AG

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

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

### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Nubeqa (Darolutamida) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de homens adultos com cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) em associação com docetaxel e terapêutica de privação androgénica.

Face a placebo + docetaxel + TPA (terapêutica de privação androgénica), darolutamida + docetaxel + TPA foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado (VTA). Face a apalutamida + TPA não demonstrou superioridade. Assim, foi recomendado o financiamento de darolutamida + docetaxel + TPA, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, face a apalutamida + TPA.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Nubeqa (Darolutamida), demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de

custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

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 segundo cancro mais comum nos homens e foi a quinta principal causa de morte nos homens em 2020.

A mediana da idade ao diagnóstico de cancro da próstata é de 68 anos. Por afetar principalmente homens idosos, é um problema dos países desenvolvidos (com esperança média de vida superior).

Com base nas estimativas do GLOBOCAN para 2020, foram registados 1.414.259 novos casos de cancro da próstata e 375 mil mortes por cancro da próstata mundialmente. Na Europa, em 2020, a incidência foi de 473 344 casos, correspondendo a 10,8% dos diagnósticos de cancro (20% para os homens).

Em Portugal, é o 2º cancro mais comum, depois do cancro da mama. Em 2020, registaram-se 6 759 casos de cancro da próstata.

As taxas de incidência brutas variam de 6,3 até 83,4 por 100 000 homens entre regiões. A incidência é maior na Austrália/Nova Zelândia, na América do Norte e na Europa Ocidental e do Norte. As diferenças na taxa de incidência nos diferentes países provavelmente refletem o uso do doseamento de PSA como teste diagnóstico e o envelhecimento da população. Os padrões regionais de taxa de mortalidade não acompanham os padrões de incidência.

Os fatores que determinam o risco de desenvolvimento de cancro da próstata ainda não são totalmente conhecidos, mas incluem a idade avançada, a história familiar e a etnia.

O cancro da próstata pode ser esporádico (na maioria dos casos), familiar (nos doentes que têm história familiar desta doença, podendo contribuir fatores genéticos ou outros fatores partilhados –

dieta/ambiente e estilo de vida) ou ainda hereditário (quando o doente apresenta uma variante genética patogénica que se associa a um aumento de risco para cancro da próstata).

Estudos clínicos de coortes reportaram 15-17% de mutações germinativas em homens com cancro da próstata, independentemente do estágio. Um estudo nos EUA e Reino Unido (com 692 doentes), rastreou homens com cancro da próstata metastático não selecionados pela história familiar. Através da aplicação de um painel para análise de 20 genes envolvidos na reparação de DNA, detetou mutações germinativas em 11,8% dos participantes, destacando-se os genes: BRCA2, BRCA1, ATM, CHEK2, HOXB13 e os genes MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), sendo o MSH2 o mais relevante destes últimos. Cerca de 6% dos doentes apresentavam uma mutação no gene BRCA1 ou BRCA2. Variantes patogénicas no gene BRCA2 podem aumentar o risco de cancro da próstata 2,5 a 4,6 vezes, sendo o risco relativo para cancro da próstata  $\leq 55$  anos de 3-23.

No que diz respeito à histologia, quase todos os cancros da próstata são adenocarcinomas. Os tipos histológicos carcinoma de pequenas células, de células escamosas, de células de transição e sarcoma são raros.

O grau do tumor afeta consideravelmente o prognóstico, sendo que graus tumorais mais elevados se associam a metástases ganglionares e à distância. O sistema de classificação habitual é o *score de Gleason*, obtido através da soma dos dois padrões mais comuns de crescimento tumoral encontrados na biópsia (grau 1 a 5). O *score de Gleason* varia de 2 a 10, correspondendo 2 ao grau menos agressivo e 10 ao mais agressivo.

Os tumores de baixo grau podem permanecer localizados durante um longo período de tempo. A disseminação sistémica ocorre por via linfática (com envolvimento dos gânglios obturadores, hipogástricos, pré-sagrados e ilíacos externos) ou por via hematogénea (com envolvimento ósseo, pulmonar ou hepático). O osso é o local mais frequente de metastização para o cancro da próstata, com produção de lesões osteoblásticas na maioria dos casos. Estima-se que até um terço dos doentes venha a desenvolver metástases no decurso da sua doença, o que se associa a morbilidade e mortalidade significativa.

A mediana da sobrevivência de doentes com doença metastática *ab initio* é de cerca de 42 meses com tratamento com TPA isolada. O aparecimento de doença metastática após tratamento radical local do cancro primário tem geralmente um melhor prognóstico.

### Importância social da doença:

A maioria dos casos de cancro da próstata são diagnosticados em estádios precoces. No entanto, cerca de 10-20% dos homens com diagnóstico de cancro da próstata vão acabar por desenvolver cancro da próstata resistente à castração nos 5 anos após o diagnóstico. O cancro da próstata resistente à castração associa-se a limitação da qualidade de vida e a mau prognóstico, sendo que a maioria dos doentes morre no intervalo de dois anos.

O osso é o principal alvo da metastização do cancro da próstata, sendo a dor a forma de apresentação mais frequente. Além da dor, outros exemplos de eventos ósseos são as fraturas patológicas, a compressão medular e a hipercalcémia. Estas complicações provocam um aumento de mortalidade e morbidade.

Também os tratamentos (cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapêutica hormonal) podem associar-se a várias toxicidades e *distress* psicossocial. Além dos eventos ósseos, outros problemas associados ao cancro da próstata e ao seu tratamento são o descondicionamento, incontinência, disfunção erétil, fadiga, neuropatia periférica, aumento de peso e de massa gorda, entre outros.

A situação clínica dos doentes com cancro da próstata metastático pode ser complexa e implica uma avaliação quanto à dependência nas atividades da vida diária, capacidade de transferência, mobilidade e equilíbrio. É frequente a necessidade de equipamento médico, ortóteses, dispositivos de auxílio à marcha (muletas, bengalas, andarilhos) e modificações da casa, para aumentar a independência e reduzir o potencial para quedas. Com a evolução da doença, o grau de dependência de terceiros nas atividades da vida diária aumenta.

Além da repercussão económica direta, com o custo dos tratamentos, equipamento e gastos relacionados com os internamentos dos doentes com cancro da próstata metastático, há também que levar em conta o impacto a nível dos anos de vida perdidos devido a morte prematura, o número de anos com incapacidade e o impacto social e familiar.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A darolutamida é um inibidor competitivo dos recetores de androgénios, que se liga com alta afinidade diretamente ao domínio da ligação recetor/ligando. O fármaco inibe a ligação dos androgénios, a translocação nuclear dos recetores de androgénios e a transcrição mediada por recetores de androgénios. Consequentemente, a darolutamida diminui a proliferação de células tumorais da próstata, uma vez se encontra bem estabelecido o efeito da testosterona na potenciação do crescimento das células tumorais prostáticas nos doentes com carcinoma da próstata hormonosensível.

### **Terapêutica farmacológica *standard* carcinoma da próstata avançado hormonosensível**

Em Portugal, o tratamento do CPmHS é realizado de acordo com as recomendações da *European Society of Medical Oncology (ESMO)* e da *European Association of Urology (EAU)*.

De uma forma geral, a escolha do tratamento de primeira linha do CPmHS deverá ter em conta se o doente apresenta capacidade funcional para tratamento com quimioterapia, as comorbilidades e a preferência do doente.

Mais concretamente, nesta indicação, as recomendações atuais para abordagem farmacológica incluem a seguinte classe de medicamentos:

Terapêutica de privação androgénica (TPA) em associação com docetaxel (com base em três ensaios clínicos randomizados – STAMPEDE, GETUG-AFU 15 e CHARTED – e numa revisão sistemática e meta-análise posterior onde se demonstrou benefício em termos de sobrevivência global) ou apalutamida (com base nos resultados do ensaio TITAN, onde também foi observado um ganho significativo de sobrevivência global).

Não obstante, em doentes frágeis, com contraindicações para terapêutica combinada ou doença assintomática e uma curta esperança de vida, pode ser considerada a realização de TPA em monoterapia.

Relativamente à TPA, esta é realizada mais comumente com recurso aos agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH). Outras alternativas são a orquiectomia ou antagonista da LHRH. Adicionalmente, em doentes com doença metastática de baixo volume à data do diagnóstico,

a radioterapia (sobre o tumor primário) pode ser uma opção complementar à terapêutica farmacológica mencionada acima.

O tratamento do cancro da próstata também inclui frequentemente terapêuticas dirigidas ao osso. Os agentes dirigidos ao osso, ácido zoledrónico e denosumab, mostraram prevenir e atrasar a ocorrência de eventos esqueléticos, embora sem benefício na sobrevivência global ou na sobrevivência livre de progressão. O tratamento nos doentes com metastização óssea inclui ainda a terapêutica analgésica e pode incluir tratamento com radioterapia externa ou até mesmo cirurgia ortopédica.

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

#### Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Foi analisado o benefício adicional da darolutamida na indicação “tratamento de homens adultos com cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) em associação com docetaxel e terapêutica de privação androgénica.”

**Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.**

	Indicação/sub-população	Comparador	Justificação da seleção
	<i>Homens adultos com cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS)*</i>	<i>Apalutamida + TPA**</i>  <i>Docetaxel (± prednisona ou presnisolona) + TPA**</i>	Prática clínica

\*Dado que a intervenção em avaliação tem por alvo apenas doentes com capacidade funcional para realização de tratamento com docetaxel, opta-se por não subdividir a indicação (formulada de forma mais abrangente do que os doentes às quais se aplica) em sub-populações adicionais, pois assume-se que os doentes que não teriam indicação para terapêutica combinada *standard* (TPA em associação com docetaxel ou apalutamida) também não teriam indicação para a intervenção em avaliação.

\*\*tal como descrita no capítulo prévio (orquiectomia, agonista da LHRH ou antagonista da LHRH)

**Termos de comparação**

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Posologia recomendada: 600mg (dois comprimidos), por via oral, duas vezes por dia (num total de quatro comprimidos diários, equivalente a uma dose diária total de 1200 mg). Trata-se de uma terapêutica sem necessidade de titulação e que não é determinada pelo peso do doente. No caso de toxicidade grau <math>\geq 3</math> ou reação adversa intolerável, a dose deve ser suspensa ou reduzida para 300 mg duas vezes por dia até os sintomas melhorarem. Não se recomenda reduzir a dose abaixo dos 300 mg duas vezes por dia.</p> <p>O tratamento com darolutamida deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. No estudo ARASENS, a mediana da duração do tratamento com darolutamida foi de 41,0 meses.</p> <p>De destacar ainda que o medicamento em avaliação faz parte de uma terapêutica de combinação tripla (darolutamida, docetaxel e TPA), sendo o docetaxel administrado por via endovenosa, de 21 em 21 dias, numa dose de 75 mg/m<sup>2</sup>, e num total de 6 ciclos/administrações (sendo que o primeiro dos 6 ciclos de docetaxel deve ser administrado nas 6 semanas a seguir ao início do tratamento com darolutamida). O docetaxel pode ainda ser administrado concomitantemente com prednisona ou prednisona, quando considerado adequado pelo médico assistente. Relativamente à TPA, nos doentes não submetidos a castração cirúrgica, a castração médica com agonista/antagonista LHRH deve ser continuada durante (e após) o tratamento com darolutamida, sendo os agonistas LHRH administrados por via intramuscular/subcutânea a cada três ou a cada seis meses e o antagonista LHRH administrado por via subcutânea mensalmente.</p>
	Medicamento comparador	<p><u>Apalutamida + terapêutica de privação androgénica</u> O tratamento com apalutamida é realizado de forma contínua até toxicidade inaceitável ou progressão da doença. A dose recomendada é de 240 mg (quatro comprimidos de 60 mg) como uma dose oral diária única. No caso de toxicidade de grau <math>\geq 3</math> ou uma reação adversa intolerável, a dose deve ser temporariamente suspensa, até que os sintomas melhorem e, de seguida, deve ser retomado com a mesma dose ou uma dose reduzida (180 mg ou 120 mg), se se justificar. Relativamente à TPA, nos doentes não submetidos a castração cirúrgica, a castração médica com agonista/antagonista LHRH deve ser mantida durante e após a terapêutica com apalutamida. Os agonistas LHRH são administrados por via intramuscular/subcutânea a cada três ou a cada seis meses e o antagonista LHRH administrado por via subcutânea mensalmente.</p> <p><u>Docetaxel (+ prednisona ou prednisona) + terapêutica de privação androgénica</u> O docetaxel é administrado por via endovenosa, de 21 em 21 dias, numa dose de 75 mg/m<sup>2</sup>, e num total de 6 ciclos/administrações. O docetaxel pode ser administrado concomitantemente com prednisona ou prednisona, quando considerado adequado pelo médico assistente. Relativamente à TPA, nos doentes não submetidos a castração cirúrgica, a castração médica com agonista/antagonista LHRH deve ser mantida durante e após o tratamento com docetaxel. Os agonistas LHRH são administrados por via intramuscular/subcutânea a cada três ou a cada seis meses e o antagonista LHRH administrado por via subcutânea mensalmente.</p>
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 (*outcomes*) definidos encontram-se na Tabela 2. Estes *outcomes* foram classificados por grau de importância em “críticos” e “importantes”.

**Tabela 2 - Outcomes e classificação da sua importância.**

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
<i>Medidas de eficácia</i>		
Sobrevivência global	9	Crítico
Variação da qualidade de vida por escala validada	8	Crítico
Sobrevivência livre de progressão imagiológica	6	Importante
Tempo até progressão sintomática	6	Importante
<i>Medidas de Segurança</i>		
Mortalidade atribuída a efeitos adversos	9	Crítica
Incidência de efeitos adversos graves (G3/4)	7	Crítica
Incidência de efeitos adversos que levam a descontinuação terapêutica	7	Crítica
Incidência de efeitos adversos no global	6	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Ensaio clínico ARASENS<sup>2</sup>
- Revisão sistemática e comparação indireta submetida pelo titular<sup>3</sup>

### Estudos excluídos na avaliação:

- Nenhum.

### Estudos incluídos na avaliação:

#### Ensaio ARASENS<sup>2</sup>

#### *Desenho do estudo*

O estudo ARASENS foi um estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança do tratamento com darolutamida vs. placebo, em combinação com terapêutica de privação androgénica e docetaxel, em doentes com cancro da próstata metastático hormonossensível. Os doentes foram aleatorizados numa razão 1:1 para receberem darolutamida ou placebo. Todos os doentes tinham que fazer TPA à escolha do investigador (agonista/antagonista de LHRH ou orquiectomia).

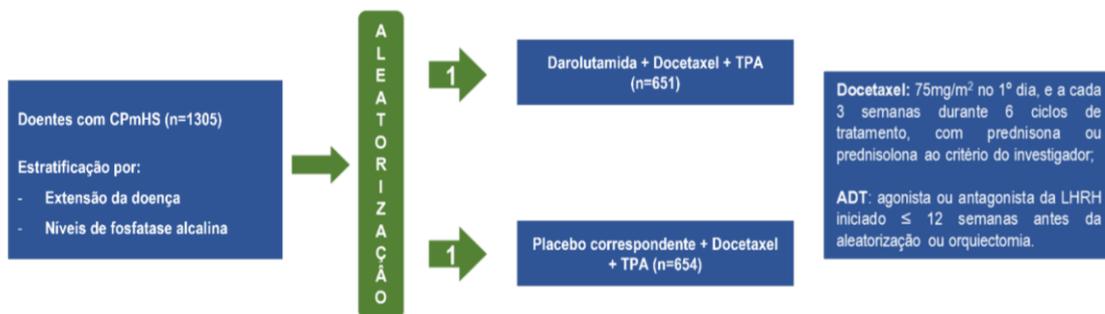


Figura 1 - Desenho do estudo ARASENS (fonte: relatório de VTA).

### ***Crêterios de inclusão e exclusão***

Foram incluídos homens com 18 ou mais anos de idade, com *performance status* (ECOG) de 0 ou 1, com confirma o citológica ou histológica de adenocarcinoma da próstata e doença metastática documentada por cintigrafia óssea, ou por TC toraco-abdomino-pélvica com contraste ou por RM, para metástases viscerais ou de tecidos moles (RECIST v.1.1). Os doentes tinham que ser candidatos a TPA e tratamento com docetaxel de acordo com o critério do investigador e deviam ter iniciado TPA não mais de 12 semanas antes da aleatoriza o (o tratamento com antiandrog nio de 1  gera o tinha que ser suspenso antes da aleatoriza o). Os doentes deviam apresentar fun o medular e hepática adequadas durante o processo de sele o: hemoglobina  $\geq 9.0$  g/dl, contagem absoluta de neutrófilos  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ , contagem de plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ , alanina aminotransferase e/ou aspartato transaminase séricas  $\leq 1.5 \times$  LSN, bilirrubina total  $\leq$  LSN, creatinina  $\leq 2 \times$  LSN.

Foram excluídos doentes com tratamento prévio com: agonistas/antagonistas de LHRH com início há mais de 12 semanas; inibidores do RA de segunda gera o (como a enzalutamida, apalutamida, darolutamida ou outros inibidores do RA experimentais); inibidores do citocromo P17 (como acetato de abiraterona ou cetoconazol), quimioterapia ou imunoterapia para tratamento do cancro da próstata antes da aleatoriza o. Também foram excluídos doentes com tratamento com radioterapia (radioterapia externa, braquiterapia ou radiofármacos) nas duas semanas antes da randomiza o. Doentes com AVC, enfarte do miocárdio, angina grave/instável, *bypass* arterial (coronário ou de artéria periférica) ou insuficiência cardíaca congestiva (NYHA classe III ou IV) nos 6 meses prévios ou com hipertensão não controlada (apesar de terapêutica médica) também foram excluídos, assim como doentes com hepatite viral ativa, infe o por VIH com carga viral detetável ou doença hepática cr nica com necessidade de tratamento.

### ***Aleatoriza o e ocultaa o***

A aleatoriza o (razão 1:1) para tratamento com darolutamida ou placebo, em adi o a docetaxel e TPA, foi estratificada do seguinte modo:

- Extensão da doença de acordo com a classifica o TNM [apenas metástases ganglionares não regionais (M1a) vs. metástases ósseas com ou sem metástases ganglionares (M1b) vs. metástases viscerais com ou sem metástases ganglionares ou ósseas (M1c)].

- Fosfatase alcalina (< LSN vs. ≥ LSN) – os doseamentos de fosfatase alcalina para a estratificação eram avaliados em laboratório central.

A alocação foi realizada com recurso a um *Interactive Voice/Web Response System* (IXRS), que atribuía um número de randomização e os números dos *packages* de medicação a cada um dos doentes, após confirmação de que todos os critérios de inclusão se encontravam cumpridos e que não se verificava nenhum dos critérios de exclusão. Com a informação disponível, não é possível concluir se a alocação foi ocultada.

Os clínicos, os doentes e os avaliadores de resultados estavam ocultados em relação aos braços do tratamento.

### **Procedimentos**

Os doentes receberam darolutamida 600 mg (2 comprimidos de 300 mg) duas vezes por dia, por via oral e com alimentos (total de 1200 mg por dia) ou placebo correspondente (comprimidos de aparência semelhante à darolutamida) duas vezes por dia, por via oral, com alimentos.

Estes tratamentos foram dados em associação com o tratamento *standard* TPA (agonista/antagonista de LHRH ou orquiectomia) e docetaxel na dose de 75 mg/m<sup>2</sup> EV, de 21/21 dias (estando previstos 6 ciclos, devendo o primeiro ser administrado nas primeiras 6 semanas após o início do estudo e em combinação com prednisolona/prednisona quando considerado apropriado, ao critério do investigador).

O tratamento era mantido até progressão sintomática da doença, alteração do tratamento antineoplásico, toxicidade inaceitável, remoção de consentimento pelo doente, remoção do estudo pelo investigador ou pelo representante do doente, morte ou não conformidade.

Os doentes eram avaliados a cada 12 semanas (+/- 7 dias) quanto a progressão para cancro da próstata resistente à castração (CPRC), início de tratamento antineoplásico subsequente, eventos esqueléticos sintomáticos (EES), uso de medicação opióide durante ≥ 7 dias consecutivos, progressão de dor, agravamento de sintomas físicos (através da ferramenta NCCN-FACT FPSI-17), eventos adversos (EA), eventos adversos graves, qualidade de vida e doseamento de PSA.

Os doentes eram também avaliados por cintigrafia óssea, TC toraco-abdomino-pélvica com contraste ou RM até 30 dias depois do último ciclo de docetaxel, e anualmente durante o decorrer do ensaio.

Após descontinuação do tratamento, os doentes foram avaliados em visitas de seguimento a cada 12 semanas por um período de um ano, a não ser que não tivessem condições para se deslocar, tivessem falecido, sido perdidos para seguimento ou retirado consentimento. O seguimento incluía a recolha de informação relativa a tratamento antineoplásicos subsequentes para cancro da próstata, medicação para a dor e qualidade de vida, e EA graves relacionados com a medicação de estudo. Após este período de um ano, os doentes foram seguidos a cada 12 semanas por telefonema, de forma a recolher o estado vital do doente, tratamento antineoplásicos subsequentes para cancro da próstata e eventos adversos graves relacionados com a medicação de estudo.

### **Outcomes**

O *endpoint* primário de eficácia foi a sobrevivência global (SG).

Os *endpoints* de eficácia secundários foram os seguintes (apresentados na mesma ordem em que foram testados de forma hierárquica): tempo até progressão para CPRC, tempo até progressão da dor, sobrevivência livre de EES, tempo até o primeiro EES, tempo até ao início de tratamento antineoplásico subsequente, tempo até agravamento de sintomas físicos (com base na ferramenta NCCN-FACT FPSI-17) e tempo até o início de tratamento com medicamentos opióides durante  $\geq 7$  dias consecutivos.

A eficácia foi avaliada na população com intenção de tratar.

Os *endpoints* de segurança incluíram a ocorrência de eventos adversos (classificados de acordo com NCI CTCAE, versão 4.03) e de eventos adversos graves. A segurança foi avaliada na população de doentes que receberam pelo menos uma dose de darolutamida ou placebo (população de segurança).

Os *endpoints* exploratórios incluíram: taxa de resposta absoluta de PSA aos 6 e 12 meses, taxa de resposta relativa de PSA aos 3, 6 e 12 meses, tempo para a progressão de PSA, PS ECOG, qualidade de vida e avaliação de biomarcadores.

### **Análise estatística**

O tamanho da amostra planejado era de cerca de 1300 doentes, sendo estimado que fosse a população necessária para 509 eventos de SG num período de aproximadamente 70 meses (permitindo uma taxa de desistência de 5%), o que forneceria ao ensaio um poder de 90% para detetar uma redução de risco de morte de 25% no grupo de darolutamida vs. o grupo de placebo, com um nível de significância estatística unilateral de 0,025, correspondendo a um nível de significância estatística bilateral de 0,05.

A data de corte para a análise primária foi 25 de Outubro de 2021, quando tinham ocorrido 533 eventos de SG.

O *endpoint* primário de eficácia SG foi analisado usando um teste *log-rank* estratificado com um erro tipo I de 0.025. A análise foi realizada de acordo com os grupos de tratamento como aleatorizados e com os fatores de estratificação (extensão da doença e doseamento de fosfatase alcalina).

A razão de risco (HR) e o seu intervalo de confiança de 95% foram calculados através do modelo de Cox, aplicando os fatores de estratificação que foram usados para a aleatorização. Foram efetuadas estimativas pelo método de *Kaplan-Meier* para cada braço de tratamento.

Os *endpoints* secundários de eficácia foram testados de forma hierárquica, usando um teste *log-rank* estratificado com nível de significância unilateral de 0,025, na seguinte ordem: tempo de progressão para CPRC, tempo até progressão da dor, sobrevivência livre de EES, tempo até ao primeiro EES, tempo até ao início de tratamento antineoplásico subsequente, tempo até ao agravamento de sintomas físicos da doença e tempo até ao início de tratamento com medicamentos opióides durante  $\geq 7$  dias consecutivos. Caso o critério de avaliação anterior não atingisse significância estatística, qualquer análise subsequente na hierarquia seria considerada exploratória.

Foram planeadas duas análises interinas de eficácia e uma análise final, sendo que a segunda análise interina não foi realizada devido ao impacto da pandemia COVID-19. A primeira análise interina foi planeada aquando da ocorrência de 153 óbitos. Uma comissão de monitorização de dados (CMD) independente monitorizou periodicamente o ensaio (dados de segurança), reviu os resultados da análise interina planeada e providenciou recomendações formais quanto à continuação ou terminação do estudo.

## **Resultados**

### **Fluxo de doentes e características demográficas e clínicas no *baseline***

O estudo decorreu em 301 centros e 23 países, sendo que Portugal não participou. O estudo ARASENS aleatorizou 1306 doentes, 651 doentes no braço darolutamida e 655 doentes no braço placebo (um dos doentes aleatorizados foi excluído por violação das boas práticas clínicas, pelo que a população para análise de eficácia foi de 1305 doentes).

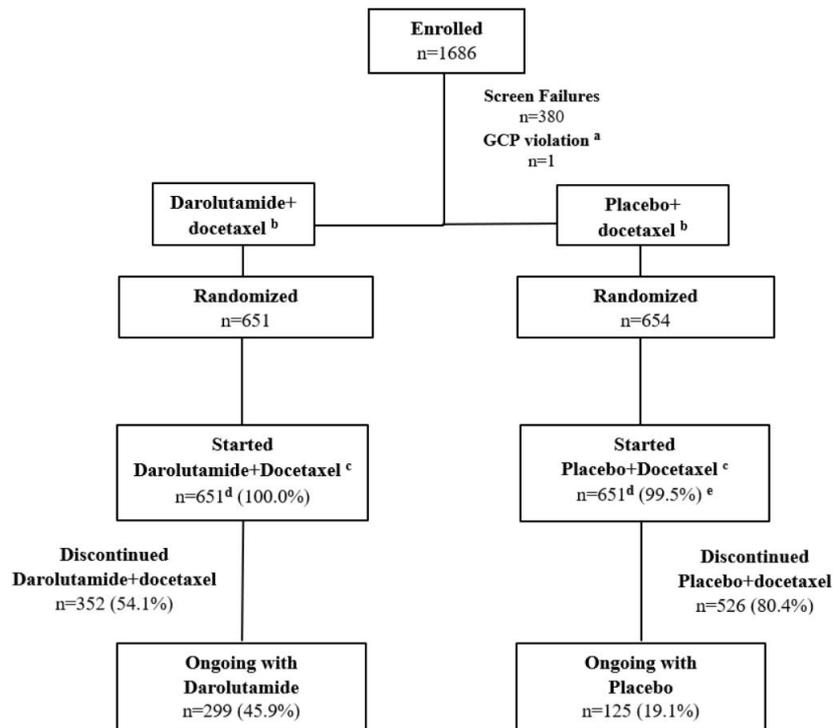
Um total de 651 doentes recebeu pelo menos 1 dose de darolutamida + docetaxel e 651 doentes receberam pelo menos 1 dose de placebo + docetaxel. A população para análise de segurança foi de 1302 doentes: 652 no grupo de darolutamida e 650 no grupo de placebo (1 doente randomizado para o braço de placebo recebeu pelo menos 1 dose de darolutamida).

À data de corte para a análise primária (25 de Outubro de 2021), tinham ocorrido 533 eventos de SG. O tempo de *follow-up* mediano para a SG foi de 43,7 meses no braço darolutamida e de 42,2 meses no braço placebo. No que respeita à exaustividade de seguimento, 4 doentes (0.6%) e 1 doente (0.2%) foram perdidos para *follow-up* nos grupos darolutamida e placebo, respetivamente.

No braço de darolutamida, 352 (54,1%) doentes descontinuaram o tratamento, enquanto que, no braço de placebo, 526 doentes (80,4%) descontinuaram o tratamento do estudo. Na data de corte, 299 doentes continuavam a receber darolutamida e 125 doentes continuavam a receber placebo.

A mediana do tempo de tratamento para o braço de darolutamida (41,0 meses) foi superior ao do braço de placebo (16,7 meses). O motivo mais frequente para a descontinuação do tratamento foi a progressão da doença. A maioria dos doentes completaram os 6 ciclos previstos de docetaxel: 571 doentes (87,6%) no grupo de darolutamida e 556 doentes (85,5%) no grupo de placebo.

O fluxo dos doentes no estudo é ilustrado na figura seguinte:



Abbreviations: ADT=Androgen deprivation therapy; FAS=Full analysis set; GCP=Good clinical practice; n=number of patients  
a: 1306 patients were randomized. One patient was excluded from analysis due to a GCP violation (Section 8.2.3).  
b: ADT was administered throughout the entire study.  
c: Docetaxel treatment was administered for only 6 cycles.  
d: The number of patients who started treatment is presented based on the randomized treatment assignment. One patient was randomized to the placebo+docetaxel arm but received at least one dose of darolutamide. This patient was included in the darolutamide+docetaxel arm in the analysis of all safety variables (Section 8.3).  
e: In total, 3 patients were randomized but were never administered study drug. All of these patients were in the placebo+docetaxel arm.

Figura 2 - Fluxograma do estudo ARASENS (fonte: CSR do estudo ARASENS).

### Tratamentos subsequentes

Quanto à terapêutica subsequente com tratamentos antineoplásicos com potencial para prolongar a vida em doentes com CPRC metastático (abiraterona, apalutamida, enzalutamida, docetaxel, cabazitaxel, rádio-223, sipuleucel-T e lutécio-177) nos doentes que entraram em *follow-up*, uma maior percentagem de doentes no grupo tratado com placebo + docetaxel + TPA recebeu tratamentos subsequentes, como ilustrado na tabela seguinte.

**Tabela 3 - Resumo do tratamento antineoplásico subsequente (fonte: CSR do estudo ARASENS).**

Preferred drug name(s) WHO-DD Version 2021SEP	Darolutamide+ docetaxel arm N=651 n (%)	Placebo+ docetaxel arm N=654 n (%)
<b>Patients with subsequent life-prolonging systemic antineoplastic therapy</b>	<b>179 (27.5%)</b>	<b>374 (57.2%)</b>
1 regimen	108/179 (60.3%)	221/374 (59.1%)
>1 regimen	71/179 (39.7%)	153/374 (40.9%)
<b>Patients who entered Active or Survival follow-up<sup>a</sup></b>	<b>315/651 (48.4%)</b>	<b>495/654 (75.7%)</b>
<b>Patients with subsequent life-prolonging systemic antineoplastic therapy</b>	<b>179/315 (56.8%)</b>	<b>374/495 (75.6%)</b>
Abiraterone, abiraterone acetate	112/315 (35.6%)	232/495 (46.9%)
Enzalutamide	48/315 (15.2%)	136/495 (27.5%)
Cabazitaxel, cabazitaxel acetone	57/315 (18.1%)	89/495 (18.0%)
Docetaxel	46/315 (14.6%)	89/495 (18.0%)
Radium ra 223 dichloride	19/315 (6.0%)	34/495 (6.9%)
Sipuleucel-T	4/315 (1.3%)	10/495 (2.0%)
Lutetium (LU 177)	1/315 (0.3%)	6/495 (1.2%)
Apalutamide	2/315 (0.6%)	2/495 (0.4%)
Lutetium (177LU) PSMA-617	1/315 (0.3%)	1/495 (0.2%)

FAS=Full analysis set; N=Total number of patients (100%); n=Number of patients with event; WHO-DD=World Health Organization Drug Dictionary

A patient could receive more than one subsequent life-prolonging systemic antineoplastic medication. All medications summarized in this table were those administered after randomization.

As características dos doentes na linha de base estavam globalmente equilibradas entre os braços darolutamida e placebo em todos os parâmetros. A grande maioria dos doentes (79,4% no grupo de darolutamida vs. 79,5% no grupo de placebo apresentavam metastização óssea (com ou sem metastização ganglionar) sem metástases viscerais, doença metastática à data de diagnóstico (85,7% vs. 86,5%) e PS EGOG de 0 (71,6% vs. 70,6%).

As características basais dos doentes no estudo estão representadas na tabela abaixo.

Tabela 4 - Resumo das características demográficas e de baseline (fonte: CSR do estudo ARASENS).

Table 8–3 Demographics and baseline characteristics (FAS)

	Darolutamide+ docetaxel arm N=651	Placebo+ docetaxel arm N=654	Total N=1305
<b>Age (years)</b>			
n	651	654	1305
Mean (StD)	66.7 (7.9)	67.0 (7.8)	66.8 (7.8)
Median	67.0	67.0	67.0
Min, Max	41, 89	42, 86	41, 89
<b>Age group (years), n (%)</b>			
<65	243 (37.3%)	234 (35.8%)	477 (36.6%)
65–74	303 (46.5%)	306 (46.8%)	609 (46.7%)
75–84	102 (15.7%)	110 (16.8%)	212 (16.2%)
≥85	3 (0.5%)	4 (0.6%)	7 (0.5%)
<b>Race, n (%)</b>			
White	345 (53.0%)	333 (50.9%)	678 (52.0%)
Black or African American	26 (4.0%)	28 (4.3%)	54 (4.1%)
Asian	230 (35.3%)	245 (37.5%)	475 (36.4%)
Other <sup>a</sup>	7 (1.1%)	2 (0.3%)	9 (0.7%)
Not reported	43 (6.6%)	46 (7.0%)	89 (6.8%)
<b>Ethnicity, n (%)</b>			
Hispanic or Latino	40 (6.1%)	49 (7.5%)	89 (6.8%)
Not Hispanic or Latino	561 (86.2%)	557 (85.2%)	1118 (85.7%)
Not reported	50 (7.7%)	48 (7.3%)	98 (7.5%)
<b>Geographical region, n (%)</b>			
North America	125 (19.2%)	119 (18.2%)	244 (18.7%)
Asia Pacific	229 (35.2%)	244 (37.3%)	473 (36.2%)
Rest of the world (ROW)	297 (45.6%)	291 (44.5%)	588 (45.1%)
<b>Weight (kg)</b>			
n	651	654	1305
Mean (StD)	77.06 (16.32)	77.95 (16.48)	77.51 (16.40)
Median	75.50	76.25	76.00
Min, Max	39.0, 144.0	43.0, 149.0	39.0, 149.0
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
n	647	652	1299
Mean (StD)	25.971 (4.469)	26.254 (4.516)	26.113 (4.493)
Median	25.470	25.775	25.590
Min, Max	16.03, 44.28	15.11, 43.58	15.11, 44.28
Missing	4	2	6
<b>Body mass index group (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>			
<20	45 (6.9%)	34 (5.2%)	79 (6.1%)
20 – <25	254 (39.0%)	248 (37.9%)	502 (38.5%)
25 – <30	240 (36.9%)	254 (38.8%)	494 (37.9%)
≥30	108 (16.6%)	116 (17.7%)	224 (17.2%)
Missing	4 (0.6%)	2 (0.3%)	6 (0.5%)
<b>Renal function - eGFR at baseline (mL/min)<sup>b</sup> n (%)</b>			
Normal	375 (57.6%)	365 (55.8%)	740 (56.7%)
Mild impairment	236 (36.3%)	235 (35.9%)	471 (36.1%)
Moderate impairment	39 (6.0%)	53 (8.1%)	92 (7.0%)
Severe impairment <sup>c</sup>	1 (0.2%)	0	1 (<0.1%)
Missing	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
<b>Hepatic function at baseline<sup>d</sup> n (%)</b>			
Normal	597 (91.7%)	593 (90.7%)	1190 (91.2%)
Mild impairment	49 (7.5%)	52 (8.0%)	101 (7.7%)
Moderate impairment	2 (0.3%)	0	2 (0.2%)
Missing	3 (0.5%)	9 (1.4%)	12 (0.9%)

Abbreviations: AST=Aspartate aminotransferase; eGFR=Estimated glomerular filtration rate; FAS=Full analysis set;

Max=Maximum; Min=Minimum; N=Total number of patients (100%); n=Number of patients within category; StD=Standard deviation; ULN=Upper limit of normal

a: Race 'Other' includes "American Indian or Alaska Native", "Native Hawaiian or other Pacific Islander", and "Multiple"

b: Renal function: normal: eGFR ≥90 mL/min; mild impairment: 60 ≤ eGFR <90 mL/min; moderate impairment: 30 ≤ eGFR <60 mL/min; severe impairment: 15 ≤ eGFR <30 mL/min

c: One patient had severe renal impairment at baseline based on eGFR but was eligible based on a serum creatinine level below ≤2.0 x ULN (Listing 16.2.4/5).

d: Hepatic function: normal: Total bilirubin and AST ≤ ULN; mild impairment: Total bilirubin and AST >ULN to 1.5x ULN or Total bilirubin ≤ ULN and AST >ULN; moderate impairment: Total bilirubin >1.5 to 3x ULN, any AST

Note: Data collection for race and ethnicity was not allowed in some countries/regions (eg, France) due to local regulations.

**Table 8–4 Baseline cancer characteristics (FAS)**

	<b>Darolutamide+ docetaxel arm N=651</b>	<b>Placebo+ docetaxel arm N=654</b>	<b>Total N=1305</b>
<b>Extent of metastatic disease at study entry <sup>a</sup> (IxRS), n (%)</b>			
M1a	21 (3.2%)	22 (3.4%)	43 (3.3%)
M1b	540 (82.9%)	541 (82.7%)	1081 (82.8%)
M1c	90 (13.8%)	91 (13.9%)	181 (13.9%)
<b>Extent of metastatic disease at study entry <sup>a</sup> (eCRF), n (%)</b>			
M1a	23 (3.5%)	16 (2.4%)	39 (3.0%)
M1b	517 (79.4%)	520 (79.5%)	1037 (79.5%)
M1c	111 (17.1%)	118 (18.0%)	229 (17.5%)
<b>ALP at baseline (central laboratory <sup>b</sup>; IxRS) (U/L), n (%)</b>			
ALP <ULN	290 (44.5%)	291 (44.5%)	581 (44.5%)
ALP ≥ULN	361 (55.5%)	363 (55.5%)	724 (55.5%)
<b>ALP at baseline (central laboratory <sup>b</sup>; eCRF) (U/L), n (%)</b>			
ALP < ULN	290 (44.5%)	291 (44.5%)	581 (44.5%)
ALP ≥ ULN	361 (55.5%)	363 (55.5%)	724 (55.5%)
<b>Stage of prostate cancer at initial diagnosis (TNM classification) <sup>c</sup>, n (%)</b>			
Stage I	12 (1.8%)	10 (1.5%)	22 (1.7%)
Stage IIA	18 (2.8%)	10 (1.5%)	28 (2.1%)
Stage IIB	15 (2.3%)	10 (1.5%)	25 (1.9%)
Stage III	36 (5.5%)	38 (5.8%)	74 (5.7%)
Stage IV	563 (86.5%)	580 (88.7%)	1143 (87.6%)
Stage IV, M0	5 (0.8%)	14 (2.1%)	19 (1.5%)
Stage IV, M1	558 (85.7%)	566 (86.5%)	1124 (86.1%)
Missing	7 (1.1%)	6 (0.9%)	13 (1.0%)
<b>Gleason score at initial diagnosis of prostate cancer, n (%)</b>			
<8	122 (18.7%)	118 (18.0%)	240 (18.4%)
≥8	505 (77.6%)	516 (78.9%)	1021 (78.2%)
Missing	24 (3.7%)	20 (3.1%)	44 (3.4%)
<b>PSA at baseline (central laboratory) (ng/mL)</b>			
n	651	653	1304
Mean (StD)	248.47 (714.08)	204.71 (742.54)	226.56 (728.52)
Median	30.30	24.20	27.55
Min, Max	0.0, 9219.0	0.0, 11947.0	0.0, 11947.0
Missing (n)	0	1	1
Categories, n (%)			
PSA <median of overall population	315 (48.4%)	337 (51.5%)	652 (50.0%)
PSA ≥median of overall population	336 (51.6%)	316 (48.3%)	652 (50.0%)
Missing	0	1 (0.2%)	1 (<0.1%)
<b>ECOG Performance Status, n (%)</b>			
0	466 (71.6%)	462 (70.6%)	928 (71.1%)
1	185 (28.4%)	190 (29.1%)	375 (28.7%)
Missing	0	2 (0.3%)	2 (0.2%)
<b>Testosterone at baseline (central laboratory) (ng/mL), n (%)</b>			
<0.5	339 (52.1%)	353 (54.0%)	3.246 (2.349)
≥0.5	309 (47.5%)	296 (45.3%)	2.970
Missing	3 (0.5%)	5 (0.8%)	0.50, 12.92

Abbreviations: AJCC=American Joint Committee on Cancer; ALP=Alkaline phosphatase; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF=Electronic case report form; FAS=Full analysis set; IxRS=Interactive voice/web response system; Max=Maximum, Min=Minimum; N=Total number of patients (100%); n=Number of patients within category; PSA=Prostate-specific antigen; StD=Standard deviation; TNM=Tumor, Node, Metastasis; U/L=Unit per liter; ULN=Upper limit of normal

a: TNM classification system categories for the extent of metastatic disease at baseline (M1) were defined as:

M1a=Non-regional lymph nodes metastases only  
M1b=Bone metastases with or without lymph node metastases  
M1c=Visceral metastases with or without lymph node metastases or with or without bone metastases

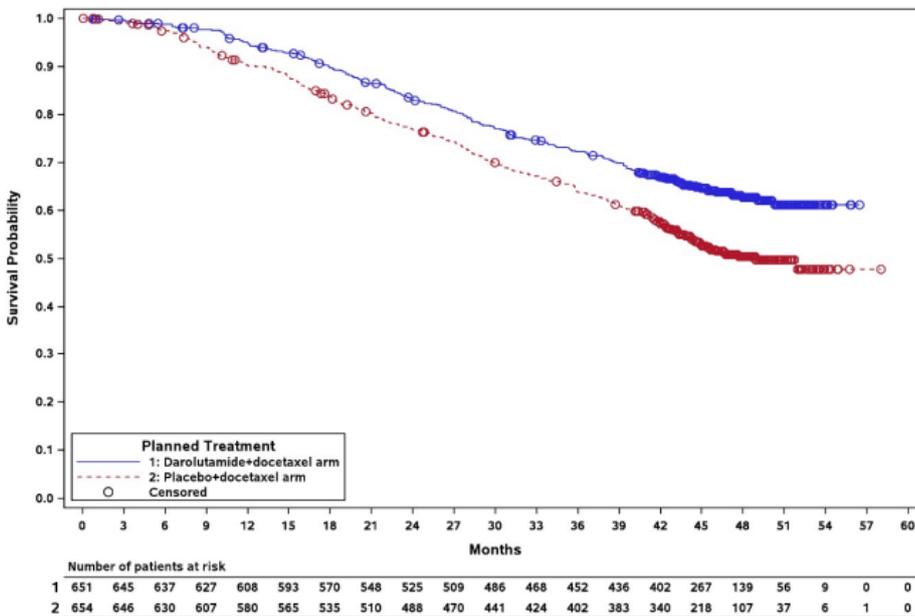
b: ALP baseline values were primarily from central laboratory results. For 2 patients, central laboratory ALP values were not available at baseline and the local laboratory ALP values were selected as baseline instead. One of these patients was randomized to the darolutamide+docetaxel arm and the other to the placebo+docetaxel arm.

c: According to AJCC 7th edition, Stage IV could be M1 or M0 disease. For the purpose of this analysis, the Stage IV M0 group was defined as the time interval of >3 months between initial diagnosis and initial diagnosis of metastases. The Stage IV M1 group is defined as the time interval of ≤3 months between initial diagnosis and initial diagnosis of

**Resultados de eficácia**

Sobrevivência global (indicador primário)

Na data de corte, tinham ocorrido 533 eventos (229 no braço de darolutamida e 304 no braço de placebo). A mediana de SG não foi atingida no grupo darolutamida, tendo sido atingida no grupo placebo (48,9 meses, IC95% 44,4-não atingido). O risco de morte foi 32,5% inferior no braço de tratamento com darolutamida vs. placebo: razão de riscos 0,675 (IC95%, 0,57-0,80; P<0,001).



Abbreviations: FAS=Full analysis set  
At-risk patient counts were calculated as at start of timepoint.

Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier para a sobrevivência global (fonte: CSR do estudo ARASENS).

O efeito de tratamento com darolutamida vs. placebo na SG foi favorável entre a maioria dos subgrupos, como ilustrado na figura seguinte, não se sugerindo heterogeneidade significativa. Em alguns subgrupos, verificou-se um baixo número de eventos (doentes com metastização ganglionar exclusiva, doentes sem metastização à data do diagnóstico, doentes negros ou afro-americanos, doentes com raça não especificada/outra), o que resultou numa amplitude importante dos IC95%.

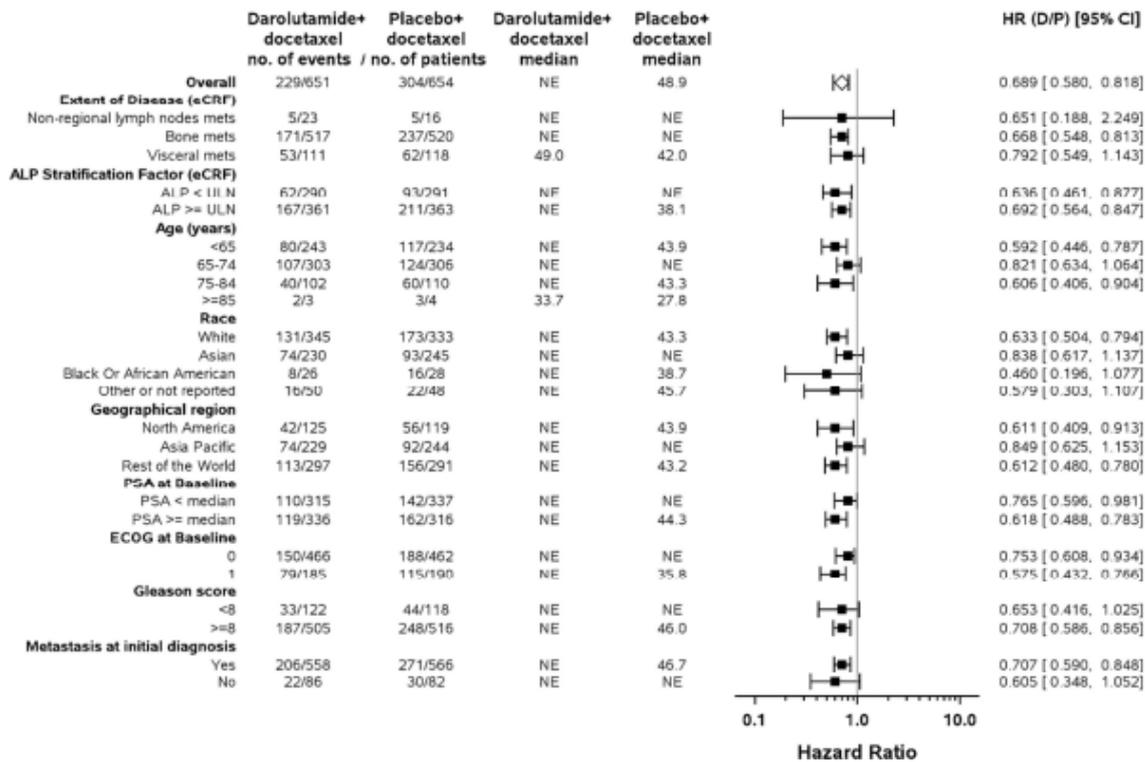


Figura 4 - Sobrevivência global em subgrupos pré-especificados (fonte: CSR do estudo ARASENS).

### Varição da qualidade de vida (parâmetro exploratório)

A qualidade de vida durante o estudo foi avaliada com os questionários NCCN-FACT-FPSI-17 e BPI-SF.

Os questionários foram fornecidos principalmente através de um dispositivo electrónico (ePRO), mas em alguns casos os dados foram recolhidos através de questionários em papel. Os dados subsequentes têm por base os dados ePRO.

### Questionário NCCN-FACT FPSI-17

A taxa de questionários completos foi semelhante entre os braços de tratamento ao longo do tratamento e *follow-up* (durante o tratamento, >90% dos doentes respondeu a todas as questões, com excepção da visita 1, na qual foi de 82% a proporção de doentes que completaram todas as questões dos questionários; no período de seguimento, >69% dos doentes completaram todas as questões dos questionários).

## Nubeqa (Darolutamida)

Na linha de base (*screening* ou D1/Visita 1), os scores de sintomas físicos relacionados com a doença, de sintomas emocionais relacionados com a doença, de efeitos secundários relacionados com o tratamento, de função e bem-estar e o score total eram semelhantes entre ambos os braços de tratamento.

As alterações nos valores médios desde a linha de base foram semelhantes entre braços de tratamentos em quase todas as vertentes, mas para o score de bem-estar funcional, após a visita 17, por vezes foi obtida uma diferença favorável para o braço de tratamento com darolutamida, mas sem ser estatisticamente significativa.

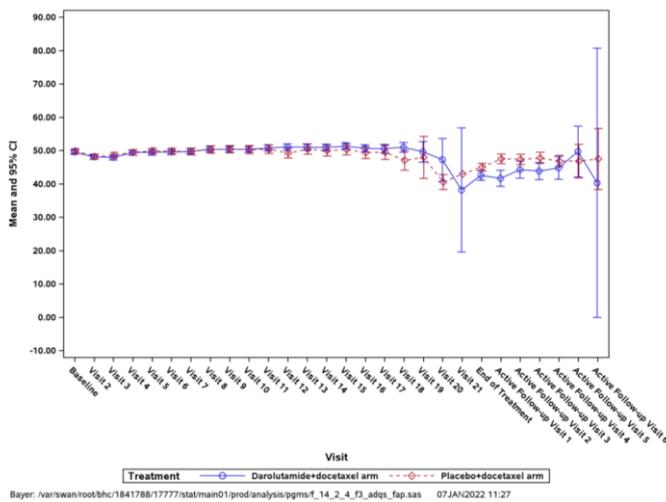


Figura 5 - Sobrevivência global em subgrupos pré-especificados (fonte: CSR do estudo ARASENS).

Os resultados indicam que a qualidade de vida relacionada com a saúde foi mantida durante o tratamento em ambos os braços.

Os resultados da subescala DRS-P foram usados para a análise do tempo até ao agravamento dos sintomas físicos relacionados com a doença.

O tempo até agravamento dos sintomas físicos relacionados com a doença (um dos *endpoints* secundários do estudo) foi definido como o tempo desde a aleatorização até à diminuição de 3 pontos nessa subescala, observada em 2 avaliações consecutivas com  $\geq 4$  semanas de diferença. A mediana do

## Nubeqa (Darolutamida)

tempo até agravamento dos sintomas físicos da doença foi de 19,3 meses (IC95%, 13,8-24,8) no grupo de darolutamida vs. 19,4 meses no grupo de placebo (IC95%, 15,4-27,6), não se tendo verificado uma diferença estatisticamente significativa. O HR estimado foi de 1,04 (IC95%, 0,89-1,22; p=0,59).

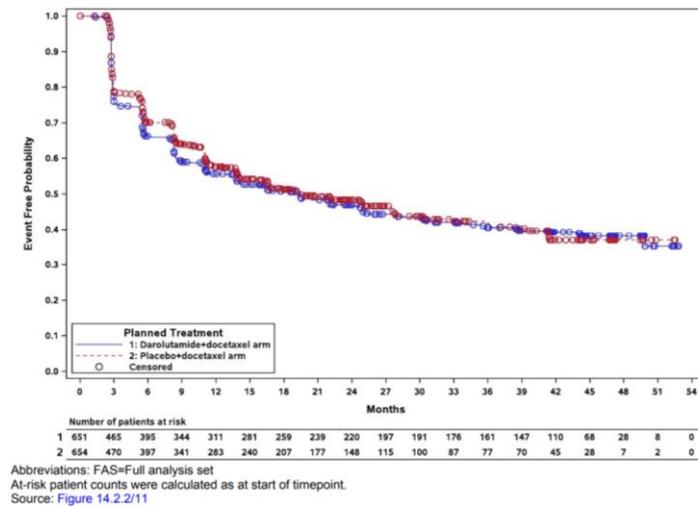


Figura 6 - Curvas de Kaplan-Meier para o tempo até agravamento dos sintomas físicos relacionados com a doença (fonte: CSR do estudo ARASENS).

## Questionário BPI-SF

O questionário BPI-SF foi usado para avaliar a dor. Os resultados de pergunta nº 3 (sobre a pior dor nas 24h) foram usados para a análise do tempo até à progressão da dor.

Na linha de base, os scores de intensidade da dor e da sua interferência nas atividades diárias do BPI-SF eram semelhantes entre os braços de tratamento. Alterações dos valores médios foram observadas em ambos os braços de tratamento, sem diferenças clinicamente significativas, como ilustrado na tabela seguinte.

**Tabela 5 - Questionário BPI-SF (fonte: CSR do estudo ARASENS).**

BPI-SF parameter	Treatment arm	LS mean	95% CI	Effect: 2-sided p-value
<b>Pain Severity Score</b>	Darolutamide+docetaxel arm	1.57	[1.41; 1.73]	0.2309
	Placebo+docetaxel arm	1.65	[1.49; 1.81]	
	Difference	-0.08	[-0.22; 0.05]	
<b>Pain Interference Score</b>	Darolutamide+docetaxel arm	1.61	[1.43; 1.78]	0.0436
	Placebo+docetaxel arm	1.76	[1.59; 1.93]	
	Difference	-0.15	[-0.30; 0.00]	

Abbreviations: ALP=Alkaline phosphatase; ANCOVA=Analysis of covariance; AUC=Area under the curve; BPI-SF=Brief pain inventory - short form; CI=Confidence interval; FAS=Full analysis set; LS=Least squares

Note: Two-sided type I error of 5% p-value.

AUC was not calculated if baseline score was missing.

Note: Patient level variability was a random effect, and treatment, extent of disease, ALP and score at baseline were the fixed effects in this linear mixed model.

Em resumo, os resultados dos questionários aplicados sugerem que a qualidade de vida relacionada com a saúde e medida por intensidade da dor se manteve durante os tratamentos nos doentes de ambos os braços.

### SLP imagiológica

Não foram fornecidos dados para este parâmetro em particular.

Em alternativa, foram fornecidos dados referentes ao tempo até CPRC, um indicador composto definido como o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de um dos seguintes eventos:

- progressão de PSA (de acordo com os critérios PCWG3),
- progressão radiológica (por RECIST v.1.1) com base em TC/RM do tórax, abdómen e pélvis,
- progressão radiológica de lesões ósseas (de acordo com os critérios PCWG3).

A análise principal teve por base a avaliação de PSA e testosterona (em laboratório central). No global, 34,6% dos doentes no braço de darolutamida e 59,8% dos doentes no braço placebo progrediram para CPRC.

Tabela 6 - Tempo até desenvolvimento de CPRC (fonte: CSR do estudo ARASENS).

	Darolutamide+ docetaxel arm N=651	Placebo+ docetaxel arm N=654
Number (%) of patients with event	225 (34.6%)	391 (59.8%)
PSA progression <sup>a</sup>	121/225 (53.8%)	289/391 (73.9%)
Radiological progression by bone lesions <sup>a</sup>	53/225 (23.6%)	53/391 (13.6%)
Radiological progression by soft tissue and visceral lesions <sup>a</sup>	51/225 (22.7%)	49/391 (12.5%)
Number (%) of patients censored	426 (65.4%)	263 (40.2%)
Time to CRPC (months)		
Median [95% CI]	A [A; A]	19.1 [16.5; 21.8]
Range (including censored values)	(0.03**–56.2**)	(0.03**–55.6**)
Hazard ratio: (darolutamide vs. placebo) [95% CI] <sup>b</sup>	0.357 [0.302; 0.421]	
One-sided p-value from stratified log-rank test	<0.0001	

Abbreviations: ALP=Alkaline phosphatase; CI=Confidence interval; CRPC=Castration-resistant prostate cancer; FAS=Full analysis set; M1a/M1b/M1c=classification of metastatic disease; N=Total number of patients (100%); PCWG3=Prostate Cancer Working Group 3; PSA=Prostate-specific antigen; RECIST v1.1=Response evaluation criteria in solid tumors version 1.1; ULN=Upper limit of normal

\*\* Censored observation. A=Value cannot be estimated due to censored data.

a: Percentages by treatment arm are based on the number of patients with time to castration-resistant prostate cancer events. Patients with multiple events were only counted for the category in which the first event occurred. If multiple CRPC component events occurred on the same date for one patient, the patient was only counted in one category in the order of: radiological soft tissue/visceral lesion progression > radiological bone progression > PSA progression.

b: A hazard ratio <1 indicates superiority of the darolutamide+docetaxel arm over the placebo+docetaxel arm. The hazard ratio and 95% CI were based on a Cox Regression Model, stratified by extent of disease (M1a vs. M1b vs. M1c) and ALP (<ULN vs. ≥ULN).

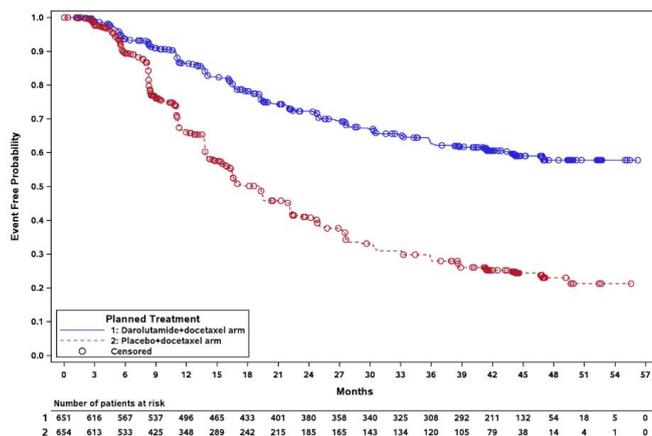
Median, percentile and other 95% CIs were computed using Kaplan-Meier estimates.

Note: PSA progression and radiological progression by bone lesions were determined according to PCWG3 criteria.

Radiological progression by soft tissue and visceral lesions are determined according to RECIST v1.1.

Source: Table 14.2.2/1 and Table 14.2.2/3

Verificou-se uma redução do risco de progressão para CPRC de 64,3%, estatisticamente significativo, no braço de darolutamida vs. placebo: razão de riscos 0,357 (IC95%, 0,302 – 0,421; p <0,0001). A mediana do tempo até CPRC não foi alcançada no braço de darolutamida e foi de 19,1 meses (IC95%, 16,5 – 21,8) no braço de placebo.



Abbreviations: FAS=Full analysis set  
At-risk patient counts were calculated as at start of timepoint.  
Source: Figure 14.2.2/1

Figura 7 - Curvas de Kaplan-Meier para o tempo até CPRC (fonte: CSR do estudo ARASENS).

### Tempo até progressão sintomática

Foram avaliados o tempo até à progressão da dor, a sobrevivência livre de ocorrência de evento esquelético sintomático e o tempo até ocorrência de um evento esquelético secundário.

O tempo até à progressão da dor foi definido como o tempo desde a aleatorização até à primeira data em que o doente apresentava progressão de dor (avaliada com o questionário BPI-SF).

O tempo até o primeiro EES foi definido como o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de um EES.

A sobrevivência livre de um EES foi definida como o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de um EES ou morte por qualquer causa. Um EES era definido como a ocorrência de um dos seguintes eventos: administração de radioterapia para aliviar sintomas esqueléticos, fratura óssea sintomática nova, compressão medular ou intervenção cirúrgica ortopédica relacionada com o tumor.

O tempo até à progressão da dor foi significativamente superior no grupo de darolutamida vs. placebo, verificando-se uma diminuição do risco de 21% no grupo darolutamida face ao grupo placebo: razão de riscos 0,79 (IC95%, 0,66-0,95; P=0,01). O grupo de darolutamida não atingiu a mediana do tempo até progressão da dor (IC-95%, 30,5-não atingido), que foi de 27,5 meses no grupo placebo (IC95%, 22,0-36,1).

A sobrevivência livre de EES foi superior no braço de darolutamida vs. placebo, verificando-se diferenças estatisticamente significativas [razão de riscos 0,61 (IC95%, 0,52-0,72; P<0,001)]. A mediana foi de 51,2 meses (IC95%, 47,2-não atingido) no braço de darolutamida vs. 39,7 meses (IC95%, 36,0-42,3) no braço de placebo.

Também o tempo até ao primeiro EES foi significativamente superior no braço de darolutamida vs. placebo [razão de riscos 0,71 (IC95%, 0,54-0,94; P=0,02)], não tendo sido atingida a mediana de tempo até ao primeiro EES em nenhum dos braços.

## Nubeqa (Darolutamida)

Foram ainda definidos como indicadores secundários o tempo até ao início de tratamento anti-neoplásico subsequente e o tempo até início de tratamento com medicamentos opióides durante  $\geq 7$  dias consecutivos. Os resultados apresentam-se nas figuras seguintes.

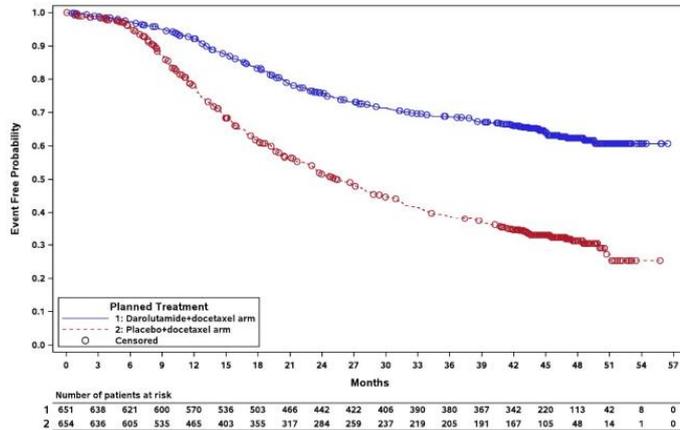


Figura 8 - Curvas de Kaplan-Meier para o tempo até início de tratamento antineoplásico subsequente (fonte: CSR do estudo ARASENS).

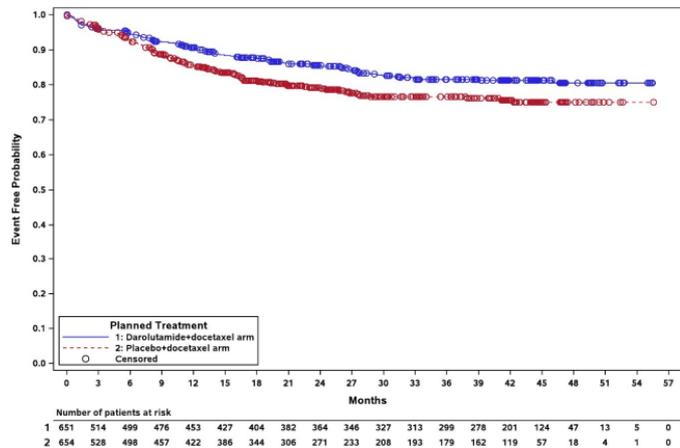


Figura 9 - Curvas de Kaplan-Meier para o tempo até início de tratamento com opióides (fonte: CSR do estudo ARASENS).

## Resultados de segurança

As análises de segurança são descritivas e foram realizadas na população de segurança, que incluiu todos os doentes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo (darolutamida ou placebo). Por lapso, um doente aleatorizado para o braço de placebo + docetaxel recebeu pelo menos

uma dose de darolutamida. Este doente foi incluído na análise de segurança para o braço de darolutamida + docetaxel, pelo que a população de segurança inclui 652 doentes para o tratamento com darolutamida + docetaxel e 650 doentes para o tratamento com placebo + docetaxel.

#### Incidência de eventos adversos no global

A incidência dos eventos adversos mais comuns (em  $\geq 10\%$  dos doentes), muitos dos quais correspondendo a toxicidade conhecida do tratamento com docetaxel, foi maior em ambos os grupos durante o período em que os doentes receberam docetaxel em combinação com darolutamida ou placebo. Esses eventos adversos diminuíram progressivamente após a suspensão de docetaxel.

Ocorreram eventos adversos (por qualquer causa) em 99,5% dos doentes (649/652) no braço de darolutamida + docetaxel e em 98,9% dos doentes (643/650) no braço de placebo + docetaxel. Em relação aos eventos adversos avaliados como relacionados com o medicamento do estudo, houve uma incidência superior no braço de darolutamida + docetaxel vs. placebo + docetaxel, tendo ocorrido, respetivamente, em 52,1% (340/652) e 47,4% (308/650) dos doentes.

No que diz respeito a eventos adversos de especial interesse para doentes sob tratamento com inibidores da via do RA (como fadiga, quedas, fraturas, *rash* cutâneo, hipertensão arterial, eventos cardiovasculares, alteração mental), as incidências foram semelhantes entre os dois grupos, com a exceção do *rash* (16,6% no grupo de darolutamida e 13,5% no grupo de placebo) e da hipertensão arterial (13,7% e 9,2%, respetivamente).

#### Incidência de eventos adversos G3/4

Observaram-se eventos adversos de grau 3-4 em 66,1% dos doentes (431/652) no braço de darolutamida + docetaxel e em 63,5% nos doentes (413/650) no braço de placebo + docetaxel. A neutropenia foi o EA de grau 3-4 mais comum (33,7% no grupo de darolutamida + docetaxel e 34,2% no grupo de placebo + docetaxel).

Quanto aos eventos adversos G3-4 relacionados com o medicamento do estudo, estes foram mais frequentes no grupo de darolutamida + docetaxel vs. placebo + docetaxel, tendo ocorrido em 9,5% dos

## Nubeqa (Darolutamida)

doentes (62/652) no braço de darolutamida + docetaxel e em 5,8% dos doentes (38/650) no braço de placebo + docetaxel.

Ocorreram EA graves em 44,8% dos doentes (292/652) no grupo de darolutamida + docetaxel e em 42,3% dos doentes (275/650) no grupo de placebo + docetaxel.

### Mortalidade atribuída a efeitos adversos

A frequência de mortes devido a EA também foi semelhante nos dois grupos: 4,1% (27/652) no grupo de darolutamida + docetaxel e 4,0% (26/250) no grupo de placebo + docetaxel. Ocorreram 3 mortes (0,5%) atribuídas ao tratamento no braço de placebo + docetaxel e nenhuma no braço de darolutamida + docetaxel.

### Incidência de efeitos adversos que levam a descontinuação terapêutica

Um número reduzido de doentes descontinuou permanentemente a darolutamida ou o placebo por eventos adversos: 13,5% (88/652) dos doentes no grupo de darolutamida e 10,6% (69/650) no grupo de placebo. As incidências de AE relacionadas com o medicamento do estudo que motivaram descontinuação permanente do medicamento foram respetivamente 3,8% (25/652) e 2,0% (13/650).

A percentagem de doentes que descontinuou docetaxel devido a EA também foi semelhante em ambos os braços (8,0% vs. 10,3%, respetivamente).

A tabela seguinte resume os eventos adversos em ambos os braços do estudo.

Tabela 7 - Resultados de eventos adversos (fonte: CSR do estudo ARASENS).

	Darolutamide+ docetaxel arm N=652 n (%)	Placebo+ docetaxel arm N=650 n (%)
<b>Number of patients (%) with:</b>		
<b>Any TEAE <sup>a</sup></b>	<b>649 (99.5%)</b>	<b>643 (98.9%)</b>
Worst Grade 1	28 (4.3%)	35 (5.4%)
Grade 2	162 (24.8%)	169 (26.0%)
Grade 3	248 (38.0%)	232 (35.7%)
Grade 4	183 (28.1%)	181 (27.8%)
Grade 5	27 (4.1%)	26 (4.0%)
Missing	1 (0.2%)	0
Grade 1 or 2	190 (29.1%)	204 (31.4%)
Grade 3 or 4	431 (66.1%)	413 (63.5%)
Grade 3, 4 or 5	458 (70.2%)	439 (67.5%)
TESAE	292 (44.8%)	275 (42.3%)
TEAE leading to study drug dose modification <sup>b</sup>	169 (25.9%)	112 (17.2%)
TEAE leading to permanent discontinuation of study drug <sup>c</sup>	88 (13.5%)	69 (10.6%)
TEAE leading to docetaxel dose modification <sup>b</sup>	214 (32.8%)	214 (32.9%)
TEAE leading to permanent discontinuation of docetaxel <sup>c</sup>	52 (8.0%)	67 (10.3%)
Related to protocol-required procedure	66 (10.1%)	63 (9.7%)
<b>Any study drug-related TEAE <sup>a, d</sup></b>	<b>340 (52.1%)</b>	<b>308 (47.4%)</b>
Worst Grade 1	140 (21.5%)	144 (22.2%)
Grade 2	138 (21.2%)	123 (18.9%)
Grade 3	53 (8.1%)	31 (4.8%)
Grade 4	9 (1.4%)	7 (1.1%)
Grade 5	0	3 (0.5%)
Grade 1 or 2	278 (42.6%)	267 (41.1%)
Grade 3 or 4	62 (9.5%)	38 (5.8%)
Grade 3, 4 or 5	62 (9.5%)	41 (6.3%)
Study drug-related TESAE	29 (4.4%)	23 (3.5%)
Study drug-related TEAE leading to study drug dose modification <sup>b</sup>	75 (11.5%)	41 (6.3%)
Study drug-related TEAE leading to permanent discontinuation of study drug <sup>c</sup>	25 (3.8%)	13 (2.0%)
<b>Any docetaxel-related TEAE <sup>a, d</sup></b>	<b>573 (87.9%)</b>	<b>575 (88.5%)</b>
Worst Grade 1	111 (17.0%)	115 (17.7%)
Grade 2	183 (28.1%)	183 (28.2%)
Grade 3	117 (17.9%)	112 (17.2%)
Grade 4	160 (24.5%)	161 (24.8%)
Grade 5	1 (0.2%)	4 (0.6%)
Missing	1 (0.2%)	0
Grade 1 or 2	294 (45.1%)	298 (45.8%)
Grade 3 or 4	277 (42.5%)	273 (42.0%)
Grade 3, 4 or 5	278 (42.6%)	277 (42.6%)
Docetaxel-related TESAE	110 (16.9%)	105 (16.2%)
Docetaxel-related TEAE leading to docetaxel dose modification <sup>b</sup>	179 (27.5%)	180 (27.7%)
Docetaxel-related TEAE leading to permanent discontinuation of docetaxel <sup>c</sup>	45 (6.9%)	57 (8.8%)

Abbreviations: AE=Adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; N=Total number of patients (100%); n=Number of patients with event; SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment-emergent adverse event; TESAE=Treatment-emergent serious adverse event

a: Any TEAE also includes patients with grade not available for all AEs.

b: Modifications include dose interruptions/delays and reductions.

c: Discontinuation of study drug (darolutamide/placebo) and docetaxel due to an AE was calculated for AEs where action taken was checked as "Drug Withdrawn".

d: Based on investigator's assessment.  
CTCAE version 4.03.

## Revisão sistemática e comparação indireta<sup>3,4</sup>

### Objetivo

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura (RSL) e comparação indireta, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança comparativas de darolutamida + docetaxel + TPA com apalutamida + TPA e com docetaxel + TPA.

### Métodos

Relativamente à RSL, a pesquisa foi realizada em Outubro de 2021 (tendo sido atualizada em maio de 2022), com os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

**Tabela 8 - Critérios de inclusão e exclusão da RSL (fonte: Update Systematic Literature Review to Assess the Clinical Efficacy, Safety and Tolerability of Treatments for mHSPC).**

Category	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Patient population	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adult patients (age ≥ 18 years) with mHSPC</li> <li>▪ mHSPC synonym – castrate-sensitive, hormone-dependent, hormone-naïve patients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Female</li> <li>▪ Healthy volunteers</li> <li>▪ Paediatric population</li> <li>▪ Patients with benign, localized, locally advanced prostate cancer</li> <li>▪ Patients with prostate cancer, other than mHSPC</li> <li>▪ Patients with early-stage HSPC</li> </ul>
Study design	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RCTs</li> <li>▪ Non-RCTs<sup>a</sup></li> <li>▪ Single arm trials<sup>a</sup></li> <li>▪ Retrospective and prospective cohort studies<sup>a</sup></li> <li>▪ Real-world evidence studies<sup>a</sup></li> <li>▪ Systematic reviews<sup>b</sup> (2018 onwards)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preclinical studies</li> <li>▪ Reviews, letters, comments, and editorials</li> <li>▪ Case studies, case series or case reports</li> </ul>
Interventions	<p>The therapies below will be included either as monotherapy or combination therapy</p> <p>ADT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LHRH agonists                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Buserelin</li> <li>– Histrelin</li> <li>– Gonadorelin</li> <li>– Goserelin</li> <li>– Histrelin</li> <li>– Leuprorelin</li> <li>– Triptorelin</li> </ul> </li> <li>• LHRH antagonist                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Degarelix</li> </ul> </li> <li>• Chemotherapy                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Docetaxel</li> </ul> </li> <li>• Surgery                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bilateral orchiectomy</li> </ul> </li> </ul> <p style="text-align: center;">Anti-androgens</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Abiraterone</li> <li>– Apalutamide</li> <li>– Darolutamide</li> <li>– Enzalutamide</li> <li>– Flutamide (SNAs)</li> <li>– Bicalutamide (SNAs)</li> <li>– Nilutamide (SNAs)</li> <li>– Seviteronel</li> </ul>	<p>Interventions not included in the list</p>
Comparators	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Placebo</li> <li>▪ Best supportive care (author defined)</li> <li>▪ Any other pharmacological intervention</li> </ul>	<p>Non-Pharmacological intervention, Herbal medicine etc.</p>

Category	Inclusion criteria	Exclusion criteria
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dose ranging</li> </ul>	
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Response rate (complete response, partial response, overall response rates)</li> <li>▪ Survival (including overall survival, PFS and radiographic PFS)</li> <li>▪ Time to CRPC</li> <li>▪ PSA response</li> <li>▪ Time to PSA progression</li> <li>▪ Time to pain progression</li> <li>▪ Treatment effect on HRQL</li> <li>▪ Incidence of adverse events</li> <li>▪ Study/treatment discontinuation</li> </ul>	Studies assessing outcomes not relevant to the review
Time-limits	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RCTs from 1995 onwards</li> <li>▪ Non-RCTs full text publications from Oct 2016 onwards</li> <li>▪ Conference abstracts from 2019 onwards for non-RCTs</li> <li>▪ All clinical studies published after Oct 2021 for update SLR, irrespective of type of publication</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RCTs published before 1995</li> <li>▪ Non-RCT full text prior to Oct 2016</li> <li>▪ Conference abstracts prior to 2019 for non-RCTs</li> </ul>
Countries	No limits	
Language	English language only <sup>c</sup>	
<p><b>Key:</b> ADT, androgen deprivation therapy; CRPC, castration-resistant prostate cancer; HRQL, health-related quality of life; LHRH, luteinizing hormone-releasing hormone; mHSPC; metastatic hormone-sensitive prostate cancer; Oct, October; PFS, progression-free survival; PSA, prostate-specific antigen; SLR, systematic literature review.</p> <p><b>Notes:</b> <sup>a</sup> Searches and screening process were carried out simultaneously for RCTs and non-RCTs. However, the data extraction was performed only for RCT studies. As discussed with Bayer, non-RCT studies were not extracted. <sup>b</sup> Systematic reviews (published during 2018–2022) were screened for bibliographic searches. <sup>c</sup> Non-English citations were excluded at screening.</p>		

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados:

- Pubmed
- Embase
- Cochrane library

Foram ainda pesquisadas fontes de literatura cinzenta, tendo sido analisados os seguintes congressos:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- American Society of Clinical Oncology – Genitourinary Cancer Symposium (ASCO-GU)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- American Urologic Association (AUA) Annual Meeting
- European Association of Urology (EAU) Annual Congress (<https://uroweb.org/>)

Foram seguidas as recomendações PRISMA.

Foi realizada pesquisa de referências das RSL encontradas.

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

Foi realizada avaliação do risco de viés dos estudos incluídos com recurso ferramenta: “NICE-specified quality assessment tool, (based on the Centre for Reviews and Dissemination guidance for undertaking reviews in healthcare)”.

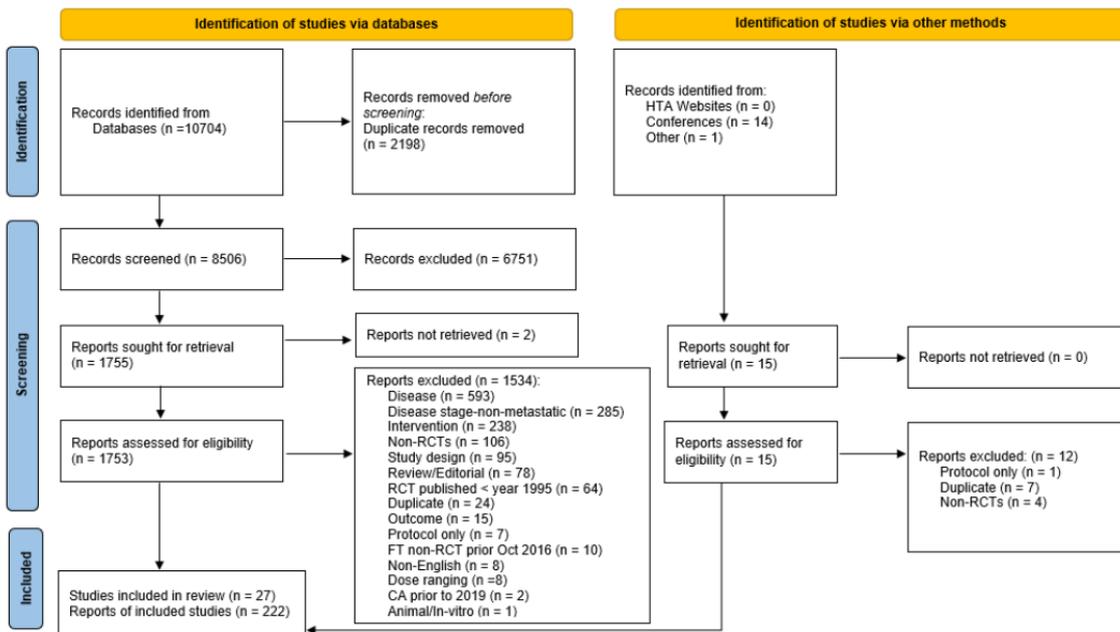
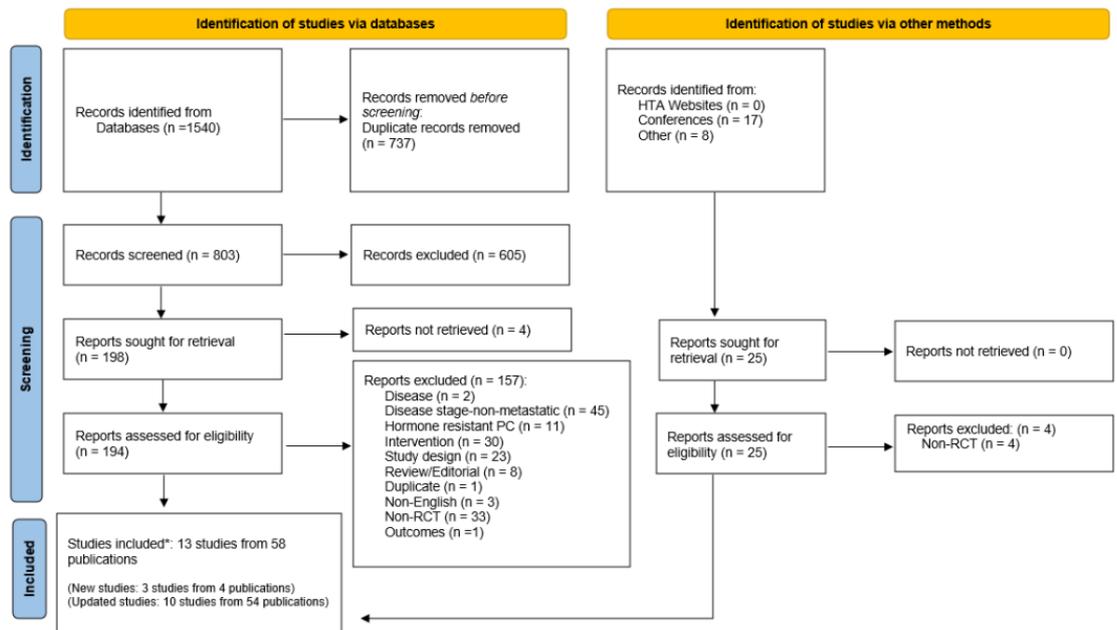


Figura 10 - Diagrama do processo de seleção de estudos (original) (fonte: Update Systematic Literature Review to Assess the Clinical Efficacy, Safety and Tolerability of Treatments for mHSPC).



**Key:** CA, conference abstract; HTA, health technology assessment; FT, full text; PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; systematic literature review; RCT, randomized controlled trial.

**Note:** The definitions used were: Record – the title or abstract (or both) of a report indexed in a database or website (such as a title or abstract for an article indexed in MEDLINE); Report – a document (paper or electronic) supplying information about a particular study. This could be a journal article, preprint, conference abstract, study register entry, clinical study

Figura 11 - Diagrama do processo de seleção de estudos (original) (fonte: Update Systematic Literature Review to Assess the Clinical Efficacy, Safety and Tolerability of Treatments for mHSPC).

Foram identificados 30 estudos como potencialmente relevantes para a comparação indireta. Um dos estudos identificado foi o ensaio STAMPEDE, que tinha um desenho de plataforma aleatorizado, multibrço, num total de 7 estudos STAMPEDE separados, pelo que se consideraram um total de 36 estudos para análises.

### Comparação indireta

Os estudos foram comparados em termos de desenho, tratamentos, população e *outcomes*. Trinta e um estudos foram excluídos após revisão (30 com base no tratamento investigado e 1 com base na população de doentes).

Assim, foram incluídos os seguintes estudos na análise: ARASENS, CHARTED, GETUG-AFU 15, STAMPEDE-3 e TITAN. Estes estudos foram considerados relativamente comparáveis em termos de desenho do ensaio, tratamento investigado e população de doentes, não se verificando heterogeneidade significativa. No entanto, foi observada alguma heterogeneidade na definição do

outcome SLP, que não foi idêntica em todos os ensaios. A salientar ainda que o ensaio TITAN permitiu o crossover de doentes.

**Tabela 9 - Resumo dos estudos incluídos e excluídos da meta-análise em rede e motivo de exclusão (fonte: Indirect Treatment Comparison Results for Darolutamide versus Docetaxel and Apalutamide for Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC)).**

Study ID	Included in the analysis	Rationale for excluding
ARASENS	Y	NA
ARCHES	Y	Enzalutamide is not a relevant comparator
Boccon-Gibod 1997	N	SNA is not a relevant comparator
Bruun 1996	N	All ADT treatments were grouped into one bucket. Therefore, studies that investigate two ADT treatments do not provide any evidence for the network
CHAARTED	Y	NA
Chandran 2022	N	PROSTVAC is an immunotherapy and not a relevant comparator
Chang 1996	N	SNA is not a relevant comparator
CHART	N	ADT + antiandrogen is not a relevant comparator
Chodak 1995	N	SNA is not a relevant comparator
ENZAMET	N	Enzalutamide is not a relevant comparator
EORTC-30892	N	SNA is not a relevant comparator
EORTC-TRIAL 30843	N	Cyproterone acetate is not a relevant comparator
Ferrari 1996	N	SNA + ADT is not a relevant comparator
GETUG-AFU 15	Y	NA
HERO	N	All ADT treatments were grouped into one bucket. Therefore, studies that investigate two ADT treatments do not provide any evidence for the network
Iversen 1996	N	All ADT treatments were grouped into one bucket. Therefore, studies that investigate two ADT treatments do not provide any evidence for the network
Kaisary 1995	N	SNA is not a relevant comparator
Kirby 1999	N	Finasteride is not a relevant comparator
Kulkarni 2003	N	SNA + ADT is not a relevant comparator
Study ID	Included in the analysis	Rationale for excluding
KYUCOG-1401	N	No dosing information or baseline characteristics reported.
LATITUDE	N	Abiraterone is not a relevant comparator
PEACE-1	N	Abiraterone is not a relevant comparator
STAMPEDE-1	N	Includes M0 and M1 patients.
STAMPEDE-2	N	Abiraterone is not a relevant comparator
STAMPEDE-3	Y	NA
STAMPEDE-4	N	Abiraterone is not a relevant comparator
STAMPEDE-5	N	Radiotherapy is not relevant comparator
STAMPEDE-6	N	Single arm ADT study. This study only investigates one treatment and therefore provides no evidence in the network
STAMPEDE-7	N	Celecoxib is not relevant comparator
SWOG S1216	N	Orteronel (TAK-700) is not a relevant comparator
SWOG-S8894	N	SNA + ADT is not a relevant comparator
Thorpe 1996	N	Cyproterone acetate is not a relevant comparator
TITAN	Y	NA
Vaishampayan 2021	N	Low power phase II open label study with patient accrual stopped prematurely (82 patients target sample size for power calculation as per study design; 71 patients actually enrolled), high risk of bias (Table 6), disproportionately short follow-up and immature data, and overrepresentation of black ethnicity (41)
Vogelzang 1995	N	All ADT treatments were grouped into one bucket. Therefore, studies that investigate two ADT treatments do not provide any evidence for the network
Zalcborg 1996	N	SNA + ADT is not a relevant comparator

**Key:** ADT, androgen deprived therapy; N, no; NA, Not Applicable; NMA, Network meta-analysis; Y, yes; SNA, standard nonsteroidal antiandrogen.  
**Notes:** Full citation details for each study can be found in the SLR report.<sup>1</sup>  
 Green highlight indicates studies included in core analyses.  
 Pink highlight denotes studies excluded from the NMA.

**Tabela 10 - Resumo dos estudos incluídos na meta-análise em rede (fonte: Indirect Treatment Comparison Results for Darolutamide versus Docetaxel and Apalutamide for Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC)).**

Trial name	Sample size	Blinding	Phase	Population	Comparator	Median follow-up (weeks)
ARASENS	1,305	Double blind	III	Patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer	Placebo/BSC	303
CHAARTED	790	Open label	III	Patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer	Active controlled	233.34
GETUG-AFU 15	385	Open label	III	Patients with non-castrate metastatic prostate cancer	Placebo/BSC controlled	364.5
STAMPEDE	2,962	Open label	II/III	Patients with prostate cancer	Active and placebo/BSC controlled	339.8
TITAN	1,052	Double blind	III	Patients with metastatic, castration-sensitive prostate cancer	Placebo/BSC controlled	191.2

Foram comparadas as seguintes características chave nos vários ensaios, no que diz respeito aos critérios de elegibilidade: idade, PS (ECOG), score de *Gleason*, nível de PSA, estágio do cancro da próstata, tratamento oncológico prévio. Dessa avaliação, não resultou a exclusão de nenhum dos estudos com base em diferenças na linha de base ou nos critérios de inclusão/exclusão.

Foram considerados apenas dois *endpoints* de interesse: SG e SLP.

Para a SG, foram usadas HR não ajustadas. Para a SLP foram realizadas duas análises. A rede base de SLP usou o tempo até cancro da próstata resistente à castração ou morte do ARASENS e os *outcomes* de progressão com melhor adequação de outros ensaios. Para testar a robustez da rede de base para a PFS, foi realizada uma rede alternativa que usou o tempo para cancro da próstata resistente à castração do ARASENS e os *outcomes* de progressão com melhor adequação de outros ensaios.

**Tabela 11 - Resumo da disponibilidade dos dados de SLP nos diferentes estudos incluídos na meta-análise em rede (fonte: Indirect Treatment Comparison Results for Darolutamide versus Docetaxel and Apalutamide for Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC)).**

Study	PFS (base network)		PFS (alternative network)	
	Available	Endpoint used	Available	Endpoint used
ARASENS	Y	GROD	Y	CRPC
CHAARTED	Y	Time to clinical progression	Y	CRPC
GETUG-AFU 15	Y	rPFS	Y	bPFS
STAMPEDE-3	Y	FFS	Y	FFS
TITAN	Y	rPFS	Y	CRPC

**Key:** bPFS biochemical progression-free survival; GROD, castration-resistant prostate cancer or death; CRPC; castration-resistant prostate cancer; FFS, failure-free survival; PFS, progression-free survival; rPFS, radiological PFS.

## Nubeqa (Darolutamida)

A meta-análise em rede foi realizada com uma estrutura Bayesiana, recorrendo a dois modelos para as análises de SG e SLP, o modelo de efeitos fixos (EF) e o modelo de efeitos aleatórios (Eal). O modelo de EF foi usado para a análise de SG e o de Eal foi selecionado para a SLP.

As meta-análises efetuadas permitiram obter uma estimativa do efeito relativo entre os tratamentos (HR para SLP e SG) e respetivos intervalos de confiança de 95%.

Foi efetuada uma avaliação da inconsistência na rede, através da análise *node-splitting*, em que a evidência de um nó específico (nó de divisão) é testada.

A figura seguinte representa o diagrama da rede, que incluiu os estudos ARASENS, CHARTED, GETUG-AFU 15, STAMPEDE-3 e TITAN.

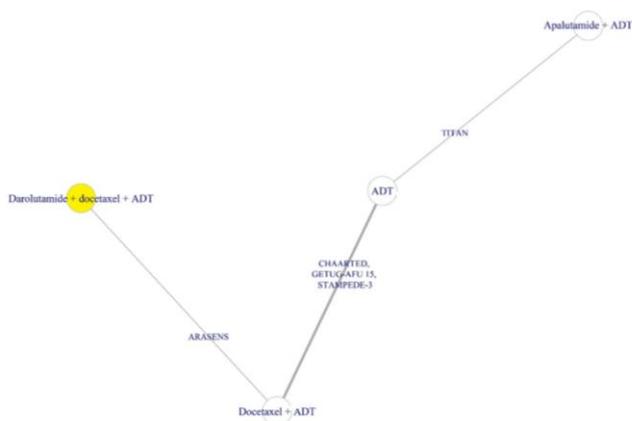


Figura 12 - Diagrama da rede de evidência (fonte: *Indirect Treatment Comparison Results for Darolutamide versus Docetaxel and Apalutamide for Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC)*).

Não foram encontrados estudos que comparassem apalutamida + TPA com docetaxel + TPA, pelo que a comparação de darolutamida + docetaxel + TPA com apalutamida + TPA só é possível através da ligação com os estudos comparativos de docetaxel + TPA vs. TPA isolada.

**Resultados**

Sobrevivência global

A comparação da SG entre darolutamida + docetaxel e apalutamida não demonstra diferença estatisticamente significativa no risco de morte (HR 0,84; IC95%, 0,63 – 1,11).

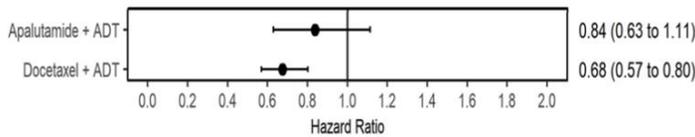


Figura 13 - Efeito relativo na SG de darolutamida + docetaxel + TPA vs. docetaxel + TPA e vs. apalutamida + TPA (fonte: Indirect Treatment Comparison Results for Darolutamide versus Docetaxel and Apalutamide for Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC))

Tabela 12 - Comparação pairwise para a SG (fonte: Indirect Treatment Comparison Results for Darolutamide versus Docetaxel and Apalutamide for Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC)).

	Darolutamide + docetaxel + ADT	Docetaxel + ADT	Apalutamide + ADT
Darolutamide + docetaxel + ADT	X	1.48 (1.25, 1.76)	1.19 (0.90, 1.59)
Docetaxel + ADT	0.68 (0.57, 0.80)	X	0.81 (0.64, 1.01)
Apalutamide + ADT	0.84 (0.63, 1.11)	1.24 (0.99, 1.56)	X

Sobrevivência livre de progressão

A comparação da SLP entre darolutamida + docetaxel e apalutamida não demonstra diferença estatisticamente significativa no risco de morte ou progressão (HR 0,57; IC95%, 0,32 – 1,03).

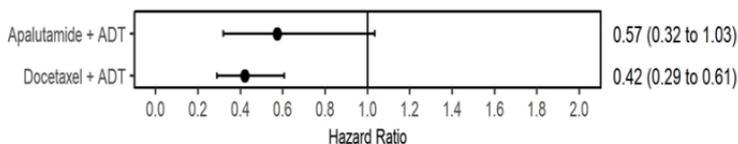
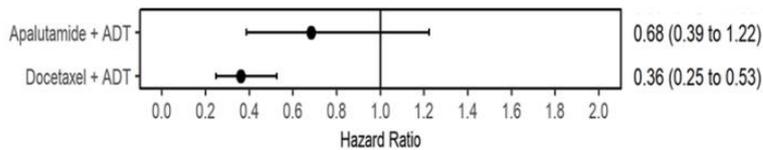


Figura 14 - Efeito relativo na SLP (rede base) de darolutamida + docetaxel + TPA vs. docetaxel + TPA e vs. apalutamida + TPA (fonte: Indirect Treatment Comparison Results for Darolutamide versus Docetaxel and Apalutamide for Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC)).

**Tabela 13 - Comparação pairwise para a SLP (rede base) (fonte: Indirect Treatment Comparison Results for Darolutamide versus Docetaxel and Apalutamide for Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC).)**

	Darolutamide + docetaxel + ADT	Docetaxel + ADT	Apalutamide + ADT
Darolutamide + docetaxel + ADT	X	2.38 (1.64, 3.46)	1.74 (0.97, 3.13)
Docetaxel + ADT	0.42 (0.29, 0.61)	X	0.73 (0.47, 1.15)
Apalutamide + ADT	0.57 (0.32, 1.03)	1.37 (0.87, 2.15)	X

A análise alternativa da rede para a PFS também não demonstra diferença estatisticamente significativa do risco de morte ou progressão para darolutamida + docetaxel vs. apalutamida (HR 0,68; IC95%, 0,39 – 1,22).



**Figura 15 - Efeito relativo na SLP (rede alternativa) de darolutamida + docetaxel + TPA vs. docetaxel + TPA e vs. apalutamida + TPA (fonte: Indirect Treatment Comparison Results for Darolutamide versus Docetaxel and Apalutamide for Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC)).**

**Tabela 14 - Comparação pairwise para a SLP (rede alternativa) (fonte: Indirect Treatment Comparison Results for Darolutamide versus Docetaxel and Apalutamide for Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC)).**

	Darolutamide + docetaxel + ADT	Docetaxel + ADT	Apalutamide + ADT
Darolutamide + docetaxel + ADT	X	2.77 (1.90, 4.03)	1.46 (0.82, 2.59)
Docetaxel + ADT	0.36 (0.25, 0.53)	X	0.53 (0.34, 0.81)
Apalutamide + ADT	0.68 (0.39, 1.22)	1.90 (1.23, 2.94)	X

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### ***Sobrevivência global (crítico, 9)***

Darolutamida + docetaxel + TPA vs. docetaxel + TPA: o risco de morte foi 32,5% inferior no braço de tratamento com darolutamida vs. placebo: razão de riscos 0,675 (IC95%, 0,57-0,80;  $P < 0,001$ ). A SG foi definida como indicador primário pelo que o estudo detém poder estatístico (90%) para detectar uma diferença estatisticamente significativa neste indicador. No entanto, destaca-se que a mediana de SG não foi atingida no grupo darolutamida, tendo sido atingida no grupo placebo (48,9 meses, IC95% 44,4- não atingido), pelo que existe alguma imaturidade associada à estimativa deste indicador, podendo o efeito real pode ser diferente da estimativa de efeito. Em suma, verificou-se vantagem da darolutamida neste indicador, devendo a sua interpretação ser cautelosa.

Na comparação indireta entre darolutamida + docetaxel + TPA e apalutamida + TPA não se verificou diferença estatisticamente significativa no risco de morte (HR 0,84; IC95%, 0,63 – 1,11).

### ***Variação da qualidade de vida por escala validada (crítico, 8)***

Darolutamida + docetaxel + TPA vs. docetaxel + TPA: os resultados sugerem que a qualidade de vida relacionada com a saúde e medida por intensidade da dor se manteve durante os tratamentos nos doentes de ambos os braços, não se verificando diferenças estatística ou clinicamente significativas. Em suma, não se verificou-se vantagem da darolutamida neste indicador.

### ***Sobrevivência livre de progressão imagiológica (importante, 6)***

Darolutamida + docetaxel + TPA vs. docetaxel + TPA: a SLP imagiológica não foi avaliada de forma isolada, mas como parte de um *outcome* composto (tempo até CPRC). Verificou-se uma redução estatisticamente significativa do risco de progressão para CPRC de 64,3%: razão de riscos 0,357 (IC95%, 0,302 – 0,421;  $p < 0,0001$ ). A mediana do tempo até CPRC não foi alcançada no braço de darolutamida e foi de 19,1 meses (IC95%, 16,5 – 21,8) no braço de placebo.

Assim, a evidência submetida sugere uma interação favorável da darolutamida. No entanto, o efeito não foi avaliado isoladamente, tendo sido avaliado como parte de um indicador composto, pelo que os

resultados do efeito do tratamento são exploratórios. Posto isto, os resultados do efeito do tratamento neste indicador são difíceis de valorizar.

A comparação da SLP entre darolutamida + docetaxel e apalutamida não demonstra diferença estatisticamente significativa no risco de morte ou progressão (HR 0,57; IC95%, 0,32 – 1,03).

### ***Tempo até progressão sintomática (importante, 6)***

Darolutamida + docetaxel + TPA vs. docetaxel + TPA: verificaram-se diferenças estatisticamente significativas nos seguintes indicadores: tempo até à progressão da dor [razão de riscos 0,79 (IC95%, 0,66-0,95; P=0,01)], sobrevivência livre de ocorrência de evento esquelético sintomático [razão de riscos 0,61 (IC95%, 0,52-0,72; P<0,001)] e tempo até ocorrência de um evento esquelético secundário [razão de riscos 0,71 (IC95%, 0,54-0,94; P=0,02)]. No entanto, destaca-se que as medianas não foram atingidas no grupo de tratamento com darolutamida, nomeadamente no tempo até ao primeiro EES e no tempo até progressão da dor, pelo que existe alguma imaturidade associada à estimativa deste indicador, podendo o efeito real pode ser diferente da estimativa de efeito. Em suma, verificou-se vantagem da darolutamida neste indicador, devendo a sua interpretação ser cautelosa.

### ***Mortalidade atribuída a efeitos adversos (crítica, 9)***

Darolutamida + docetaxel + TPA vs. docetaxel + TPA: a frequência de mortes devido a eventos adversos foi semelhante nos dois grupos [4,1% (27/652) no grupo de darolutamida e 4,0% (26/250) no grupo de placebo]. Ocorreram 3 mortes (0,5%) atribuídas ao tratamento no braço de placebo + docetaxel e nenhuma no braço de darolutamida + docetaxel. Em suma, não se verificou vantagem da darolutamida neste indicador.

### ***Incidência de efeitos adversos graves (G3/4) (crítica, 7)***

Darolutamida + docetaxel + TPA vs. docetaxel + TPA: os eventos adversos G3-4 relacionados com o medicamento do estudo foram mais frequentes no grupo de darolutamida vs. placebo, tendo ocorrido em 9,5% dos doentes (62/652) no braço de darolutamida e em 5,8% dos doentes (38/650) no braço de placebo. Em suma, não se verificou vantagem da darolutamida neste indicador.

***Incidência de efeitos adversos que levam a descontinuação terapêutica (crítica, 7)***

Darolutamida + docetaxel + TPA vs. docetaxel + TPA: 13,5% (88/652) dos doentes descontinuaram permanentemente a darolutamida e 10,6% (69/650) descontinuaram permanentemente o placebo por eventos adversos. As incidências de eventos adversos relacionados com o medicamento do estudo que motivaram descontinuação permanente do medicamento foram respetivamente 3,8% (25/652) e 2,0% (13/650). Em suma, não se verificou vantagem da darolutamida neste indicador.

***Incidência de efeitos adversos no global (importante, 6)***

Darolutamida + docetaxel + TPA vs. docetaxel + TPA: ocorreram eventos adversos avaliados como relacionados com o medicamento do estudo em 52,1% (340/652) dos doentes no braço de darolutamida + docetaxel e em 47,4% (308/650) dos doentes no braço de placebo + docetaxel. Em suma, não se verificou vantagem da darolutamida neste indicador.

## 7. Qualidade da evidência submetida

A classificação do risco de viés dos ensaios incluídos foi realizada pelo titular de AIM na RSL submetida.

Relativamente à qualidade da comparação indireta (meta-análise em rede), não foi apresentada análise de qualidade da prova através do método de análise de limiares. Contudo, é descrita falta de dados em relação à duração dos tratamentos prévios, o que limita a premissa de transitividade. Além disso, na avaliação da proporcionalidade dos riscos, ocorreram casos em que a suposição de riscos proporcionais era pouco plausível. Não foi possível avaliar a inconsistência entre prova direta e indireta por ausência de ansas fechadas na rede de evidência. Estas limitações diminuem a nossa confiança nos resultados da comparação indireta.

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
ARASENS	Sim	Incerto	Sim	Não <sup>a</sup>	Sim	Não <sup>b</sup>

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés. <sup>a</sup>mediana de SG não atingida no grupo darolutamida; até 30% dos doentes sem dados para QoL; <sup>b</sup>indicador composto para avaliação da SLP.

**Tabela 15 - Avaliação da qualidade da evidência**

<b>Outcomes</b>	<b>Risco de viés</b>	<b>Inconsistência</b>	<b>Comparação indireta</b>	<b>Imprecisão</b>	<b>Qualidade</b>	<b>Classificação outcomes</b>	<b>Nº estudos</b>
Sobrevivência global	Grave <sup>f</sup>	NA	Não grave	Não grave	Moderada	Crítica	1
Variação da qualidade de vida por escala validada	Grave <sup>f</sup>	NA	Não grave	Muito grave <sup>(b, c)</sup>	Muito baixa	Crítica	1
Sobrevivência livre de progressão imagiológica	Grave <sup>a</sup>	NA	Não grave	Grave <sup>(e)</sup>	Baixa	Importante	1
Tempo até progressão sintomática	Grave <sup>a</sup>	NA	Não grave	Não grave	Moderada	Importante	1
Mortalidade atribuída a efeitos adversos	Não grave	NA	Não grave	Grave <sup>(d)</sup>	Moderada	Crítico	1
Incidência de efeitos adversos graves (G3/4)	Grave <sup>a</sup>	NA	Não grave	Não grave	Moderada	Crítico	1
Incidência de efeitos adversos que levam a descontinuação terapêutica	Não grave	NA	Não grave	Grave <sup>(d)</sup>	Moderada	Crítico	1
Incidência de efeitos adversos no global	Grave <sup>a</sup>	NA	Não grave	Não grave	Moderada	Importante	1

a) ocultação da alocação incerta; b) IC95% inclui valor nulo; c) diferença inferior a MID; d) eventos raros; e) endpoint composto; f) dados incompletos.

## 8. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional da darolutamida na indicação “tratamento de homens adultos com cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) em associação com docetaxel e terapêutica de privação androgénica.”

A evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao ensaio ARASENS e à revisão sistemática e comparação indireta submetida pelo titular de AIM.

No ensaio ARASENS é sugestivo de valor terapêutico acrescentado (VTA) major da darolutamida + docetaxel + TPA face a placebo + docetaxel + TPA em doentes com CPmHS, no *outcome* sobrevivência global, sem deterioração na qualidade de vida relacionada com a saúde.

A comparação indireta não demonstrou superioridade da darolutamida + docetaxel + TPA face a apalutamida + TPA nos *outcomes* sobrevivência global e sobrevida livre de progressão.

Contudo, foi recomendado o financiamento de darolutamida, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, face a apalutamida + TPA.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- No ensaio ARASENS, verificou-se uma diferença com significado estatístico significativo para a sobrevivência global que favorece o tratamento darolutamida + docetaxel + TPA [razão de riscos 0,675 (IC95%, 0,57-0,80;  $P < 0,001$ )], sem deterioração na qualidade de vida relacionada com a saúde (avaliada pelas ferramentas NCCN-FACT-FPSI-17 e BPI-SF).
- Não foram identificadas diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento para as medidas de segurança (incidência de eventos adversos no global, incidência de eventos adversos G3/4, mortalidade atribuída a efeitos adversos e incidência de efeitos adversos que levam a descontinuação terapêutica).
- No ensaio ARASENS, verificou-se uma diferença com significado estatístico significativo para a sobrevivência global que favorece o tratamento darolutamida + docetaxel + TPA [razão de riscos 0,675 (IC95%, 0,57-0,80;  $P < 0,001$ )], sem deterioração na qualidade de vida relacionada com a saúde (avaliada pelas ferramentas NCCN-FACT-FPSI-17 e BPI-SF).

- Não foram identificadas diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento para as medidas de segurança (incidência de eventos adversos no global, incidência de eventos adversos G3/4, mortalidade atribuída a efeitos adversos e incidência de efeitos adversos que levam a descontinuação terapêutica).
- Na comparação indireta entre darolutamida + docetaxel + TPA e apalutamida + TPA não se verificou diferença estatisticamente significativa no risco de morte (HR 0,84; IC95%, 0,63 – 1,11) ou no risco de morte ou progressão (HR 0,57; IC95%, 0,32 – 1,03).
- Relativamente à qualidade da comparação indireta (meta-análise em rede), é descrita falta de dados em relação à duração dos tratamentos prévios, o que limita a premissa de transitividade. Além disso, na avaliação da proporcionalidade dos riscos, ocorreram casos em que a suposição de riscos proporcionais era pouco plausível. Não foi possível avaliar a inconsistência entre prova direta e indireta por ausência de ansas fechadas na rede de evidência. Estas limitações diminuem a nossa confiança nos resultados da comparação indireta.

## 9. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Nubeqa (Darolutamida) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

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

## 10. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional da darolutamida na indicação “tratamento de homens adultos com cancro da próstata metastático hormonossensível (CPmHS) em associação com docetaxel e terapêutica de privação androgénica.”

A evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde ao ensaio ARASENS e à revisão sistemática e comparação indireta submetida pelo titular de AIM.

No ensaio ARASENS é sugestivo de valor terapêutico acrescentado (VTA) major da darolutamida + docetaxel + TPA face a placebo + docetaxel + TPA em doentes com CPmHS, no *outcome* sobrevivência global, sem deterioração na qualidade de vida relacionada com a saúde.

A comparação indireta não demonstrou superioridade da darolutamida + docetaxel + TPA face a apalutamida + TPA nos *outcomes* sobrevivência global e sobrevida livre de progressão.

Contudo, foi recomendado o financiamento de darolutamida, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, face a apalutamida + TPA.

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 pelo Estado no preço do medicamento, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

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.

## 11. Referências bibliográficas

Titular de AIM. Dossier de Valor Terapêutico.

Clinical Study Report. Ensaio ARASENS

Titular de AIM. Update Systematic Literature Review to Assess the Clinical Efficacy, Safety and Tolerability of Treatments for mHSP

Titular de AIM. Indirect Treatment Comparison Results for Darolutamide versus Docetaxel and Apalutamide for Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer.