

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## ERLEADA (APALUTAMIDA)

*Tratamento de cancro da próstata não metastático resistente à castração (CPNMRC) com elevado risco de desenvolver doença metastática*

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

30/07/2020

---

Erleada (apalutamida)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 14/07/2020

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

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

**Nome do medicamento:** Erleada

**Apresentação(ões):** 112 unidades, comprimido revestido por película, 60 mg, n.º de registo: 5765631

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

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:** O medicamento Erleada (apalutamida) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de cancro da próstata não metastático resistente à castração (CPNMRC) com elevado risco de desenvolver doença metastática.

Face ao comparador placebo o medicamento possui indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

**RESTRICÇÕES AO FINANCIAMENTO:** Tratamento de cancro da próstata não metastático resistente à castração (CPNMRC) com elevado risco de desenvolver doença metastática, sendo este risco definido como um tempo de duplicação do PSA não superior a 10 meses, sob terapêutica de privação androgénica.

Os doentes devem ter um bom estado funcional (ECOG 0-1) e não apresentarem fatores de risco para convulsões.

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

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

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

O cancro da próstata atinge homens em idades mais avançadas.

Na sua apresentação o carcinoma da próstata pode estar localizado, ter expressão loco regional ou à distância. O rastreio oportunístico com PSA tem aumentado a proporção de diagnósticos em fases mais precoces, sendo que só cerca de 15% a 30% dos casos se apresentam como doença metastática.

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

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

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

Na ausência de sintomas a prática tem sido de abstinência terapêutica. De facto, as várias terapêuticas até agora disponíveis estão indicadas na situação de doença metastática e mesmo nesta circunstância, dada a heterogeneidade da população, por vezes ainda se define como restrição de indicação para tratamento o risco alto ou a presença de sintomas.

A história natural da doença leva na maioria dos casos de progressão resistente a castração a uma evolução para situação de doença metastática, altura em que em face de sintomas ou do seu risco se iniciava terapêutica sistémica, com quimioterapia (docetaxel), mas também com hormonoterapia secundária (abiraterona, enzalutamida).

O carcinoma da próstata metastático continua a ser um problema, pelo elevado número de homens afetados e pelo impacto na sua qualidade de vida. O osso é a principal localização metastática do cancro da próstata. As metástases ósseas podem causar dor, limitação funcional, hipercalcemia e fraturas patológicas.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A apalutamida é um anti-androgénio não esteroide. A apalutamida é inibidor seletivo do recetor androgénico que se liga diretamente ao domínio de ligação do ligando, evitando a translocação do recetor, a ligação ao ADN e a transcrição mediada pelo recetor androgénico.

A apalutamida posiciona-se no grupo de agentes de hormonoterapia anti-androgénica secundária para o cancro da próstata, com atividade documentada na fase de resistência à castração.

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

O carcinoma da próstata resistente à castração, não metastático, tem uma definição estabelecida:

- Nível castrado de testosterona sérica (< 50 ng/dL ou 1.7 nmol/L) e
- Progressão de PSA com 3 subidas consecutivas em análise sequenciais com pelo menos 1 semana de intervalo e com dois aumentos superiores a 50% sobre o valor de nadir, com um valor mínimo de PSA > 2 ng/mL.

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

Em homens com carcinoma da próstata resistente à castração, não metastático em avaliação por TAC e cintigrafia óssea, os valores de PSA, velocidade de aumento do PSA e tempo de duplicação do PSA foram associados ao tempo para primeira metástase óssea, sobrevivência livre de metástases ósseas e sobrevivência global.

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

Tabela 1: Populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Adultos com carcinoma da próstata não metastático resistente à castração	Apalutamida + Terapêutica de privação androgénica	Terapêutica de privação androgénica

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

Tabela 2: *Outcomes* e classificação da sua importância

<i>Outcome</i>	Importância
Sobrevivência global	crítico
Sobrevivência livre de doença metastática	importante
Tempo para progressão sintomática	importante
Sobrevivência livre progressão	importante
Qualidade de vida	crítico
Eventos adversos	importante
Eventos adversos grau 3 a 5	crítico
Interrupção do tratamento por efeitos adversos	crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

O estudo SPARTAN foi um estudo multicêntrico, de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 1.207 homens adultos com cancro da próstata não metastático resistente à castração, que foram aleatorizados na proporção de 2:1, para receberem apalutamida 240 miligramas por dia (n= 806) ou placebo (n= 401), e avaliou a sobrevivência livre de metástases.

Para serem incluídos, os doentes tinham de ter pelo menos 18 anos, e apresentarem adenocarcinoma da próstata citológica ou histologicamente confirmado sem diferenciação neuro-endócrina ou características de pequenas células, que era resistente à castração (definido como 3 subidas de PSA com pelo menos uma semana de intervalo, sob terapêutica de supressão androgénica, e com o último PSA superior a 2 ng/mL), e que tinham um elevado risco de desenvolvimento de metástases definido como uma duplicação do PSA ao longo de 10 meses ou menos durante o tratamento por supressão androgénica contínuo (orquidectomia bilateral ou tratamento com análogos ou antagonistas da hormona de libertação das gonadotropinas [GnRH]).

Os doentes tinham de estar castrados medicamente ou cirurgicamente, com níveis de testosterona inferiores a 50 ng/dL. Se o doente estava castrado medicamente, tinha de iniciar tratamento contínuo com um análogo da GnRH pelo menos 4 semanas antes da randomização, e continuado ao longo do estudo para manterem níveis castrados de testosterona.

Para serem incluídos os doentes tinham de apresentar um estado funcional ECOG de 0 ou 1.

Para serem elegíveis os doentes não podiam apresentar metástases confirmadas à distância confirmadas por revisão central, incluindo envolvimento do sistema nervoso central, vertebral ou meníngeo, ou história de metástases à distância. Eram permitidos gânglios linfáticos pélvicos malignos que medissem menos de 2 centímetros no eixo mais curto (classificados como N1), localizados abaixo da bifurcação da aorta.

Foram excluídos os doentes que apresentavam doença loco-regional sintomática requerendo intervenção médica, como por exemplo hidronefrose ou obstrução urinária moderada a severa devido ao tumor primário (por exemplo, obstrução do trígono da bexiga pelo tumor). Foram também excluídos os doentes previamente medicados com anti-androgéneos de segunda geração (por exemplo, enzalutamida), previamente tratados com inibidores CYP17 (por exemplo, acetato de abiraterona, orteronel, galerterona, cetoconazol, aminoglutetimida), ou com quimioterapia anterior para o cancro da próstata, com exceção de tratamento adjuvante ou neoadjuvante.

Foram ainda excluídos os doentes com história de convulsões, ou com situações que pudessem predispor para convulsões.

Os doentes foram randomizados na proporção de 2:1, para receberem em dupla ocultação, 240 miligramas por dia de apalutamida ou placebo. A randomização foi estratificada por três fatores: tempo de duplicação do PSA (>6 meses ou ≤ 6meses), uso de agentes poupadores de osso (sim vs. não) e classificação de doença ganglionar regional ou local (N0 vs. N1).

Os doentes que apresentassem convulsões relacionadas com o tratamento, independentemente do grau, descontinuaram o fármaco de estudo de forma permanente. Os doentes que apresentaram eventos adversos de grau 3-4 relacionados com o tratamento, a medicação era suspensa até que a severidade da toxicidade se reduzisse para grau 1 ou voltasse ao basal. Se a toxicidade recorresse para grau 3 ou maior, a dose de apalutamida foi reduzida para o seguinte nível mais baixo.

Após a primeira deteção de metástases à distância, os doentes eram elegíveis para receber acetato de abiraterona mais prednisona fornecida pelo promotor.

O estudo foi também desenhado para ter um poder de 85% para detetar uma redução de 25% (*hazard ratio* 0,75) no risco de morte no braço da apalutamida, baseado numa mediana de sobrevivência global no braço placebo de 49 meses (aumento da mediana de sobrevivência global com apalutamida de 49 meses para 65 meses).

Estava previsto fazer análises de sensibilidade para a sobrevivência global, incluindo uma análise multivariada não estratificada para estimar o efeito do trata ajustado para os seguintes fatores basais: tempo de duplicação do PSA ( $\leq 6$  meses vs.  $> 6$  meses), uso de agentes poupadores de osso (sim vs. não), doença loco-regional (0 vs. 1), estado funcional ECOG (0 vs. 1), numero de terapias hormonais prévias (1 vs.  $\geq 2$ ), pontuação de Gleason ( $\leq 7$  vs.  $\geq 8$ ), idade (contínua), e logaritmo do PSA (contínuo).

Foram randomizados 1.207 doentes, 806 a apalutamida e 401 a placebo. Não receberam o medicamento de estudo, 3 doentes no grupo apalutamida e 3 doentes no grupo placebo.

Os doentes tinham em média 74 anos. O tempo mediano de duplicação do PSA tinha sido de 4,4 meses no grupo placebo, e de 4,5 meses no grupo apalutamida. A data da randomização, estavam medicados com agentes poupadores de osso, 10,2% dos doentes no grupo apalutamida, e 9,7% dos doentes no grupo placebo. Em relação à classificação da doença ganglionar regional ou local, apresentava N1 16,5% dos doentes no grupo apalutamida, e 16,2% no grupo placebo.

Em relação aos tratamentos prévios recebidos, 77% dos doentes nos 2 grupos tinham sido submetidos a cirurgia ou radioterapia da próstata.

Do total, 79% dos doentes no grupo apalutamida, e 85% no grupo placebo, não necessitaram de modificações da dose da medicação.

Dos doentes que descontinuaram o tratamento, 52,5% no grupo apalutamida, e 77,8% no grupo placebo receberam subsequentemente tratamento para o cancro da próstata metastático resistente à castração.

### Sobrevivência livre de metástases

O *outcome* de eficácia primária foi a sobrevivência livre de metástases, definida como o tempo desde a randomização até à primeira deteção de metástases à distância nos exames de imagem ou morte de qualquer causa.

## Erleada (apalutamida)

À data do *cut-off*, o tempo mediano de *follow-up* era de 20,3 meses. A análise final da sobrevivência livre de metástases (SLM) foi feita quando se tinham observado 378 eventos SLM: 184 eventos (22,8%) no grupo apalutamida, e 194 eventos (48,4%) no grupo placebo.

A mediana da sobrevivência livre de metástases foi de 40,5 meses no grupo apalutamida, e 16,2 meses no grupo placebo, um aumento de 24,3 meses (*hazard ratio* 0,28; IC95% 0,23 a 0,35;  $p < 0,001$ ).

Dos doentes que apresentavam metástases, 60,5% no grupo apalutamida, e 54,4% no grupo placebo tinham metástases ósseas.

### Tempo mediano até às metástases

O tempo até à metástase constituiu um *outcome* secundário, tendo sido definido como o tempo desde a randomização até à primeira deteção de metástases à distância nos exames de imagem.

O tempo mediano até às metástases foi de 40,5 meses no grupo apalutamida, e 16,6 meses no grupo placebo (*hazard ratio* 0,27; IC95% 0,22 a 0,34;  $p < 0,001$ ).

### Sobrevivência livre de progressão

A sobrevivência livre de progressão constituiu um *outcome* secundário, tendo sido definida como o tempo desde a randomização até à primeira deteção de doença metastática local ou distante nos exames de imagem ou morte de qualquer causa.

A mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 40,5 meses no grupo apalutamida, e 14,7 meses no grupo placebo (*hazard ratio* 0,29; IC95% 0,24 a 0,36;  $p < 0,001$ ). A sobrevivência livre de progressão (curva de Kaplan-Meier).

### Tempo até à progressão sintomática

O tempo até à progressão sintomática constituiu um *outcome* secundário, tendo sido definido como o tempo desde a randomização até um evento relacionado com o esqueleto, progressão da dor, ou agravamento dos sintomas relacionados com a doença conduzindo ao início de um novo tratamento sistémico anti-cancro, ou desenvolvimento de sintomas clinicamente significativos devido a progressão loco-regional do tumor requerendo intervenção cirúrgica ou radioterapia.

Estava pré-especificado, num esquema hierarquizado de testes, que só seria testada a significância se a sobrevivência livre de metástases, tempo até às metástases, e sobrevivência livre de progressão tivessem todos tido significado estatístico.

A mediana do tempo até à progressão sintomática não tinha sido atingida em nenhum dos grupos (*hazard ratio* 0,45; IC95% 0,32 a 0,63;  $p < 0,001$ ).

### Sobrevivência global

A sobrevivência global foi definida como o tempo desde a randomização até à morte de qualquer causa. Esta foi a primeira de duas análises interinas pré-especificadas. Estava pré-especificado, num esquema hierarquizado de testes, que só seria testada a significância se a sobrevivência livre de metástases, tempo até às metástases, sobrevivência livre de progressão, e tempo até à progressão sintomática tivessem todos tido significado estatístico.



## Erleada (apalutamida)

À data do *cut-off*, tinham morrido 62 doentes (7,7%) no grupo apalutamida, e 42 doentes (10%) no braço placebo. O tempo mediano de *follow-up* de todos os doentes era de 20,3 meses. A maioria dos doentes nesta análise foi censurado: 92% no grupo da apalutamida, e 90% dos doentes no braço placebo.

A mediana da sobrevivência global não tinha sido atingida no grupo apalutamida, e era de 39,0 meses no grupo placebo (*hazard ratio* 0,70; IC95% 0,47 a 1,04;  $p=0,07$ ).

### Tempo até ao início de quimioterapia citotóxica

O tempo até ao início da quimioterapia citotóxica foi definido como o tempo desde a randomização até à data de início de quimioterapia citotóxica para o cancro da próstata. Esta foi a primeira análise interina para o tempo até ao início de quimioterapia citotóxica. Estava pré especificado, num esquema hierarquizado de testes, que só seria testada a significância se a sobrevivência livre de metástases, tempo até às metástases, sobrevivência livre de progressão, tempo até à progressão sintomática, e a sobrevivência global tivessem todos tido significado estatístico.

A mediana do tempo até ao início de quimioterapia citotóxica não tinha sido atingida em nenhum dos grupos (*hazard ratio* 0,44; IC95% 0,29 a 0,66;  $p<0,0001$ ). Contudo, devido ao procedimento hierarquizado, este  $p$  não tem significado estatístico, uma vez que esta análise já não deveria ter tido lugar.

### Qualidade de vida (FACT-P)

O FACT-P avalia o bem-estar físico, o bem-estar familiar/social, o bem-estar emocional, dor e sintomas específicos do cancro da próstata.

A taxa de adesão ao preenchimento do FACT-P durante a fase de tratamento foi de pelo menos 92% (variou entre 92% e 100%), e de pelo menos 64% (variou entre 64% e 76%) na visita de fim de estudo e visitas de *follow-up* (4, 8, e 12 meses).

O tempo mediano até uma diminuição clinicamente significativa nas pontuações totais médias e medianas do FACT-P e das suas subescalas não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre grupos.

### Qualidade de vida (EQ5D e EQ VAS)

O EQ5D avalia o estado de saúde, assim como a mobilidade, autocuidado, atividade habitual, dor/desconforto e ansiedade/depressão.

A taxa de adesão ao preenchimento do EQ5D durante a fase de tratamento foi de pelo menos 92% (variou entre 92% e 100%), e de pelo menos 63% (variou entre 63% e 76%) na visita de fim de estudo e visitas de *follow-up* (4, 8, e 12 meses).

De acordo com a empresa, as pontuações totais do EQ5D e EQ VAS e das suas subescalas a nível basal foram comparáveis entre braços de tratamento; as pontuações totais médias e medianas do EQ5D e EQ VAS e das suas subescalas ao longo do estudo foram comparáveis entre braços de tratamento.

A variação média, em relação ao basal, da pontuação do EQ VAS foi de  $1,44\pm 0,87$  no grupo apalutamida, e de  $0,26\pm 1,75$  no grupo placebo. Não foi avaliado o significado estatístico da diferença entre grupo.

## Segurança

Observaram-se eventos adversos em 775/803 doentes (96,5%) no grupo apalutamida e em 371/398 doentes (93,2%) no grupo placebo.

Observaram-se eventos adversos grau 3 ou 4 em 362/803 doentes (45,1%) no grupo apalutamida e em 136/398 doentes (34,2%) no grupo placebo.

Interromperam o tratamento por eventos adversos 85/803 doentes (10,6%) no grupo apalutamida e 28/398 doentes (7,0%) no grupo placebo.

Eventos adversos associados com morte ocorreram em 10/803 doentes (1,2%) no grupo apalutamida e em 1/398 doentes (0,3%) no grupo placebo.

Eventos adversos mais frequentemente observados no grupo apalutamida foram fadiga (30,4% vs. 21,1%), *rash* (23,8% vs. 5,5%), perda de peso (16,1% vs. 6,3%) e artralgia (15,9% vs. 7,5%). O *rash* associado à apalutamida foi geralmente descrito como macular ou maculo-papular. *Rash* de grau 3 (cobrindo mais de 30% da superfície corporal) foi descrito em 5,2% dos doentes no grupo apalutamida e em 0,3% no grupo placebo.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### Sobrevivência global

Apesar dos dados serem considerados ainda muito imaturos para avaliar sobrevivência global, a mediana de sobrevivência global não tinha sido atingida no grupo apalutamida à data de *cut-off* e era de 39,0 meses no grupo placebo (*hazard ratio* 0,70; IC95% 0,47 a 1,04; p=0,07).

### Sobrevivência livre de progressão

A apalutamida aumentou a sobrevivência livre de progressão em comparação com o não tratamento. A mediana da sobrevivência livre de progressão foi de 40,5 meses no grupo apalutamida e 14,7 meses no grupo placebo (*hazard ratio* 0,29; IC95% 0,24 a 0,36; p<0,001).

### Sobrevivência livre de doença metastática

A apalutamida aumentou a sobrevivência livre de doença metastática em comparação com o não tratamento.

A mediana da sobrevivência livre de metástases foi de 40,5 meses no grupo apalutamida e 16,2 meses no grupo placebo (*hazard ratio* 0,28; IC95% 0,23 a 0,35; p<0,001).

### Tempo para a progressão sintomática

A mediana do tempo até à progressão sintomática não tinha sido atingida em nenhum dos grupos (*hazard ratio* 0,45; IC95% 0,32 a 0,63; p<0,001).

Erleada (apalutamida)

#### Qualidade de vida

Não se observaram diferenças significativas entre grupos na qualidade de vida avaliada pelo FACT-P e pelo EQ VAS.

#### Eventos adversos

Não se observaram diferenças significativas entre grupos na incidência de eventos adversos.

#### Eventos adversos grau 3 a 5

Não se observaram diferenças significativas entre grupos na incidência de eventos adversos graves. Mais doentes no grupo apalutamida tiveram eventos adversos associados a morte (1,2% vs. 0,3%).

#### Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Mais doentes no grupo apalutamida descontinuaram tratamento por eventos adversos (10,6% vs. 7,0%).

## 7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade global da evidência foi classificada como moderada.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Os critérios de avaliação definidos previam a avaliação do benefício adicional da apalutamida numa única população: adultos com carcinoma da próstata não metastático resistente à castração, em que a intervenção era apalutamida mais terapêutica de privação androgénica e o comparador era tratamento de privação androgénica isolada.

O facto de não existirem dados de sobrevivência global, confere incerteza sobre a validade destas conclusões, não sendo possível classificar a magnitude do efeito do tratamento

Assim, por imaturidade dos dados, não foi possível comparar o efeito do tratamento na sobrevivência global. Foi igualmente analisado o significado clínico da sobrevivência livre de metástases no CPNMRC e, nomeadamente, a importância clínica da transição de doença não metastática para doença com metástases detetáveis. É reconhecido que o aparecimento de metástases frequentemente precede o aparecimento de dor e de diminuição da qualidade de vida, pelo que é provável que a sobrevivência livre de metástases possa ser uma medida de eficácia relevante. Contudo, a sobrevivência livre de metástases foi considerada como um sub-rogado de sobrevivência global e/ou de qualidade de vida, permitiria o uso confiável desta medida de eficácia como um substituto de *outcomes* clinicamente relevantes.

O elevado risco de desenvolver doença metastática foi definida no estudo SPARTAN como uma duplicação do valor de PSA num período igual ou inferior a 10 meses, sob terapêutica de privação androgénica. A possibilidade de generalização dos resultados para outros fatores de alto risco de doença metastática não pode ser considerada face à inexistência de evidência que permitisse essa generalização.

No estudo ARN-509-003 apenas foram incluídos doentes com bom estado funcional (ECOG 0 ou 1). A possibilidade de generalização dos resultados para outros estados funcionais ECOG (2 ou superiores) não pode ser considerada face à inexistência de evidência que permitisse essa generalização.

Adicionalmente, foram excluídos do estudo ARN-509-003 os doentes com história de convulsões, ou com situações que pudessem predispor para convulsões.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

A avaliação farmacoterapêutica do presente medicamento na indicação em análise concluiu que existe indicação de valor terapêutico acrescentado não quantificável da apalutamida em associação com terapêutica de privação androgénica em comparação com terapêutica de privação androgénica, isoladamente.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Estudo multicêntrico, de fase 3, randomizado, em dupla ocultação, que incluiu 1.207 homens adultos com cancro da próstata não metastático resistente à castração, que foram aleatorizados na proporção de 2:1, para receberem apalutamida 240 miligramas por dia (n= 806) ou placebo (n=401), mostrou que a apalutamida esteve associada a maior sobrevivência livre de metástases do que o comparador, tendo aumentado o tempo de sobrevivência livre de metástases em 24,3 meses (de 16,2 para 40,5 meses);
- A apalutamida não agravou a qualidade de vida, e não pareceu levantar problemas de segurança preocupantes.
- O alto risco de doença metastática é definido como um tempo de duplicação do PSA não superior a 10 meses, sob terapêutica de privação androgénica.
- Os doentes devem ter um bom estado funcional e não apresentarem fatores de risco para convulsões.

## 10. Avaliação económica

Foi realizado um estudo de avaliação económica do apalutamida no tratamento do cancro da próstata não metastático resistente à castração (CPnmRC), em homens adultos com elevado risco de desenvolvimento de metástases, em combinação com terapêutica de privação androgénica (TPA), em comparação com a TPA em monoterapia.

Foi desenhado um modelo de sobrevivência fraccionada que incluiu os seguintes estádios: CPnmRC, CPmRC e morte. Em cada ciclo, os indivíduos da coorte modelizada – doentes com CPnmRC – podem permanecer no estágio inicial, transitar para o estágio CPmRC ou morrer. Os doentes com CPmRC podem permanecer neste estágio ou morrer. Paralelamente, utilizando a curva de tempo em tratamento (TTTD, time to treatment discontinuation), o modelo permite estimar a proporção de doentes sem progressão que se mantêm em tratamento com apalutamida. Após metastização, o modelo incorpora a possibilidade de realização de uma sequência de três terapêuticas ativas, mantendo-se posteriormente tratamento com TPA.

2.3. Cada ciclo tem a duração de uma semana. Dada a curta duração dos ciclos, não foi aplicada correção de meio ciclo. A comparação apalutamida+TPA vs. TPA em monoterapia baseia-se nos resultados da população ITT do ensaio SPARTAN. A modelização da sobrevivência livre de metástases (MFS), da sobrevivência global (OS) e da TTTD foi realizada combinando dados KM (até ao momento em que exista um mínimo de 10% de doentes em risco) com as curvas paramétricas que melhor se ajustavam aos dados. O modelo considera a ocorrência de EA de grau 3/4 associados aos regimes de tratamento em CPnmRC, com base no ensaio SPARTAN.

No ensaio SPARTAN foi aplicado o EQ-5D-3L, em todas as visitas programadas e um ano após descontinuação da terapêutica. A utilidade referente ao estágio CPmRC e a desutilidade associada a EA obteve-se da aplicação do mesmo instrumento, na sua versão de 5 níveis (EQ-5D-5L), aos doentes do ensaio LATITUDE, em doentes com CPm. Os resultados foram valorizados pelas preferências da população portuguesa.

Com base em painel de peritos, a prática clínica e a utilização de recursos no tratamento de cancro da próstata localmente avançado e metastático. A informação coligida anteriormente foi agora complementada com um painel de peritos relativo à doença não metastática, dado que os especialistas que seguem estes doentes (urologistas) são tendencialmente diferentes dos que seguem doentes com doença localmente avançada ou metastática (oncologistas). Os custos unitários dos recursos de saúde (urgências sem internamento, meios complementares de diagnóstico e terapêutica [MCDT] e consultas) baseiam-se nos preços definidos na Portaria no 254/2018.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do apalutamida em comparação com as alternativas comparadoras.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

## 11. Conclusões

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, nas condições definidas e fundamentadas no presente relatório.

## 12. Referências bibliográficas

*A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of ARN-509 in men with non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer. 25 September 2017.*