

**Dossiê ANS – XTANDI® (enzalutamida) para o
tratamento de pacientes com câncer de próstata
não metastático resistente à castração**

Dr. Renan Orsati Clara

**Gerente Geral
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SBOC**

São Paulo

2019

Dr. Renan Orsati Clara

**Revisão Sistemática – XTANDI® (enzalutamida) para o
tratamento de pacientes com câncer de próstata não
metastático resistente à castração**

Revisão sistemática apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do XTANDI® (enzalutamida) para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração. O presente dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

São Paulo

2019

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	7
LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE QUADROS.....	9
1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	10
1.1 Introdução	10
1.2 Epidemiologia	10
1.3 Apresentação clínica	12
1.4 Diagnóstico e prognóstico.....	12
1.4.1 Classificação	14
1.5 Impacto da doença	21
1.6 Abordagem terapêutica	22
1.6.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais.....	22
1.6.2 Limitações com o tratamento atual	27
2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	28
2.1 Posologia e modo de administração	28
2.2 Mecanismo de ação.....	28
3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	30
3.1 Questão do estudo	30
3.1.1 Intervenção.....	30
3.1.2 População	30
3.1.3 Comparação.....	31
3.2 Estratégia de busca	31
3.2.1 Fontes de dados.....	31
3.2.2 Vocabulário controlado	31
3.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	37
3.4 Critérios de qualidade	37
3.4.1 Avaliação crítica	37
3.4.2 Qualidade da evidência	38
3.5 Resultados da busca realizada	39
3.5.1 Seleção dos artigos	39
3.5.2 Descrição dos estudos selecionados.....	40
3.5.3 Análise da qualidade da evidência.....	53

3.5.4	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.	54
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
5.	REFERÊNCIAS	57
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	62
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE.....	63
	ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	64
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	66

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
AVLM	Anos de vida livres de metástase
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CDR	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DPr	Doença em progressão
EA	Eventos adversos
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
ERE	Eventos relacionados ao esqueleto
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FACT-P	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LHRH	<i>Luteinizing hormone-releasing hormone</i> - hormônio liberador do hormônio luteinizante
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PF	Preço fábrica
PSA	<i>Prostate-Specific Antigens</i> - Antígeno prostático específico
SG	Sobrevida global
SLM	Sobrevida livre de metástase
SLP	Sobrevida livre de progressão
SSS	Sistema suplementar de saúde
ADT	Terapia de privação androgênica

QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
------	---------------------------------------

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Medicamentos contemplados no rol da ANS e suas respectivas indicações. Adaptado de ANS, 2018. (31).....	23
Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.	30
Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca.	32
Tabela 4. Estratégias de busca.	35
Tabela 5. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.	40
Tabela 6. Desfechos primários e secundários. Hussain, 2018. (36)	45
Tabela 7. Eventos adversos. Hussain, 2018. (36)	47
Tabela 8. Desfechos de eficácia. Penson, 2016. (37)	52
Tabela 9. Classificação da qualidade da evidência.....	53
Tabela 10. Estudos incluídos para análise.	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes em homens, estimados para 2018, exceto pele não melanoma. INCA, 2018. (9).....	11
Figura 2. Algoritmo de diagnóstico do câncer de próstata. Adaptado de ESMO, 2016. (17)	13
Figura 3. Algoritmo de tratamento para pacientes resistentes à castração não metastáticos. Adaptado de NCCN, 2018. (15)	26
Figura 4. Mecanismo de ação da enzalutamida na via de sinalização de RA. Rodriguez-Vida, 2015. (40)	29
Figura 5. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (42)	39
Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos.	40
Figura 7. Estimativas Kaplan-Meier para sobrevida livre de metástase. Hussain, 2018. (36)	42
Figura 8. Estimativas Kaplan-Meier para (A) tempo para progressão do PSA e (B) tempo até primeiro uso de terapia antineoplásica subsequente. Hussain, 2018. (36)	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Estadiamento do câncer de próstata de acordo com o sistema TNM. Adaptado de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, 2016. (18)	14
Quadro 2. Graduação histopatológica de Gleason. Adaptado de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, 2016. (18).....	16
Quadro 3. Risco de recidiva bioquímica de acordo com a classificação D'Amico. Adaptado de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, 2016. (18)	16
Quadro 4. Estadiamento segundo sistema TNM. Adaptado de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, 2016. (18)	17
Quadro 5. Grupos de prognóstico segundo sistema TNM e escore de Gleason. Adaptado de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, 2016. (18)	17
Quadro 6. Estadiamento do câncer de próstata de acordo com o sistema TNM (8ª edição). Adaptado de NCCN, 2018. (15).....	18
Quadro 7. Grupos prognósticos de acordo com <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC). Adaptado de NCCN, 2018. (15).....	20
Quadro 8. Princípios da terapia de privação androgênica para pacientes virgens de castração e resistentes à castração, não metastáticos. Adaptado de NCCN, 2018. (15)	25

1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Introdução

A próstata é uma glândula do sistema reprodutor masculino cuja função é produzir e armazenar fluido seminal. O câncer de próstata é uma neoplasia maligna caracterizada pelo desenvolvimento de células neoplásicas na glândula prostática. O câncer de próstata é classificado como adenocarcinoma e se localiza com maior frequência na zona periférica da glândula prostática. (1)

Os principais fatores de risco para o câncer de próstata são idade avançada, etnia e histórico familiar. (2) Em relação ao histórico familiar, estudos indicam que indivíduos com familiares de primeiro grau com histórico positivo de câncer de próstata apresentam maior chance de desenvolver esta doença. (3,4)

1.2 Epidemiologia

A Organização Mundial de Saúde considera o câncer de próstata como o segundo tipo de neoplasia mais comum entre os homens e a quinta maior causa de morte por câncer para esta população. (5) Em 2012 foram diagnosticados aproximadamente 1,1 milhão de novos casos desta doença, o que representa 15% das neoplasias diagnosticadas em homens no mesmo ano. Além disso, também foi estimado para 2012, 307 mil casos de morte por câncer de próstata, mostrando que esta neoplasia é a quinta causa de morte entre os homens. (5)

A incidência do câncer de próstata varia mundialmente, sendo mais alta nos países desenvolvidos principalmente por conta da expectativa de vida da população, dos métodos diagnósticos e da organização dos dados epidemiológicos. Já a mortalidade é influenciada pela qualidade e acesso aos serviços de saúde pela população e por isso, países pouco desenvolvidos apresentam maior mortalidade por câncer de próstata. (6)

O câncer de próstata é mais comum entre homens idosos, sendo raro naqueles com idade inferior a 40 anos. A chance de desenvolver este tipo de câncer aumenta drasticamente após os 50 anos e a média de idade no momento do diagnóstico é de 66

anos. (2,3,7) O risco de câncer de próstata em homens negros é 60% maior que em brancos, com maior mortalidade para negros. (8)

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estima 68.220 novos casos de câncer de próstata para cada ano do biênio 2018 e 2019 (Figura 1), correspondendo a um risco estimado de 66,12 casos novos a cada 100 mil homens. (9) Em termos de mortalidade, foram reportadas 13.354 mortes relacionadas ao câncer de próstata no Brasil em 2012, o que representa 13% de todas as mortes por câncer entre homens no Brasil no mesmo ano. É importante destacar que dentre estas mortes, 88% ocorreram em homens acima de 65 anos. (6)

Localização Primária	Casos	%	Homens
Próstata	68.220	31,7%	
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%	
Cólon e Reto	17.380	8,1%	
Estômago	13.540	6,3%	
Cavidade Oral	11.200	5,2%	
Esôfago	8.240	3,8%	
Bexiga	6.690	3,1%	
Laringe	6.390	3,0%	
Leucemias	5.940	2,8%	
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%	

Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes em homens, estimados para 2018, exceto pele não melanoma. INCA, 2018. (9)

Para o câncer de próstata não metastático resistente à castração, cuja evolução será descrita posteriormente, foram estimados dados de prevalência para 28 países, incluído o Brasil, de 2008 a 2028 a partir de um modelo de *patient flow*. Especificamente no Brasil, a proporção de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração foi de 2% e 3% em relação ao número total de pacientes com câncer de próstata estimado em 2013 e 2028, respectivamente. (10)

1.3 Apresentação clínica

Em sua fase inicial, o câncer da próstata tem evolução silenciosa. Muitos pacientes não apresentam sintomas ou, quando apresentam, são semelhantes aos da hiperplasia prostática benigna e aos de doenças de outras regiões do sistema urinário. (11,12) Em sua fase avançada, os sintomas e manifestações do câncer de próstata são decorrentes da presença, localização e volume da doença metastática, como dor óssea, fraturas patológicas, compressão da medula espinhal, obstrução vesical, obstrução ureteral e hidronefrose, obstrução intestinal, entre outros. (13,14)

1.4 Diagnóstico e prognóstico

Os consensos da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) e do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) fazem recomendações sobre o diagnóstico do câncer de próstata, sugerindo fortemente a avaliação do nível do PSA para suspeita inicial e a realização de biópsias para confirmação do diagnóstico. (15,16)

Para o NCCN, a suspeita inicial de câncer de próstata é baseada no exame digital retal anormal ou em níveis alterados de PSA, sendo necessária para o diagnóstico definitivo a realização de biópsia da próstata, utilizando agulha guiada por ultrassonografia transretal ou transperineal. Um patologista deve atribuir graus primários e secundários de Gleason ao espécime da biópsia. A partir daí, com os exames de estadiamento apropriados, o paciente receberá um prognóstico de acordo com estadiamento baseado no sistema TNM. (15)

De forma similar, porém mais detalhada, a ESMO indica que o diagnóstico da doença deve ser realizado a partir de um exame de PSA elevado, sendo verificado por uma segunda avaliação de PSA e então biópsia. A indicação da biópsia deve considerar os achados do exame digital retal, etnia, idade, comorbidades, valores de PSA, razão PSA livre/total, histórico de biópsia prévia e a decisão dos pacientes. Também é recomendado que a biópsia seja guiada por ultrassonografia transretal. A biópsia deve ser realizada sob cobertura de antibiótico e anestesia local, e no mínimo 10-12 fragmentos devem ser obtidos. Pode-se repetir a biópsia, mas antes é recomendada a realização de ressonância magnética multiparamétrica. A partir daí a doença é

considerada localizada ou avançada/metastática. Este último grupo é estratificado por risco conforme mostrado na Figura 2. (16,17)

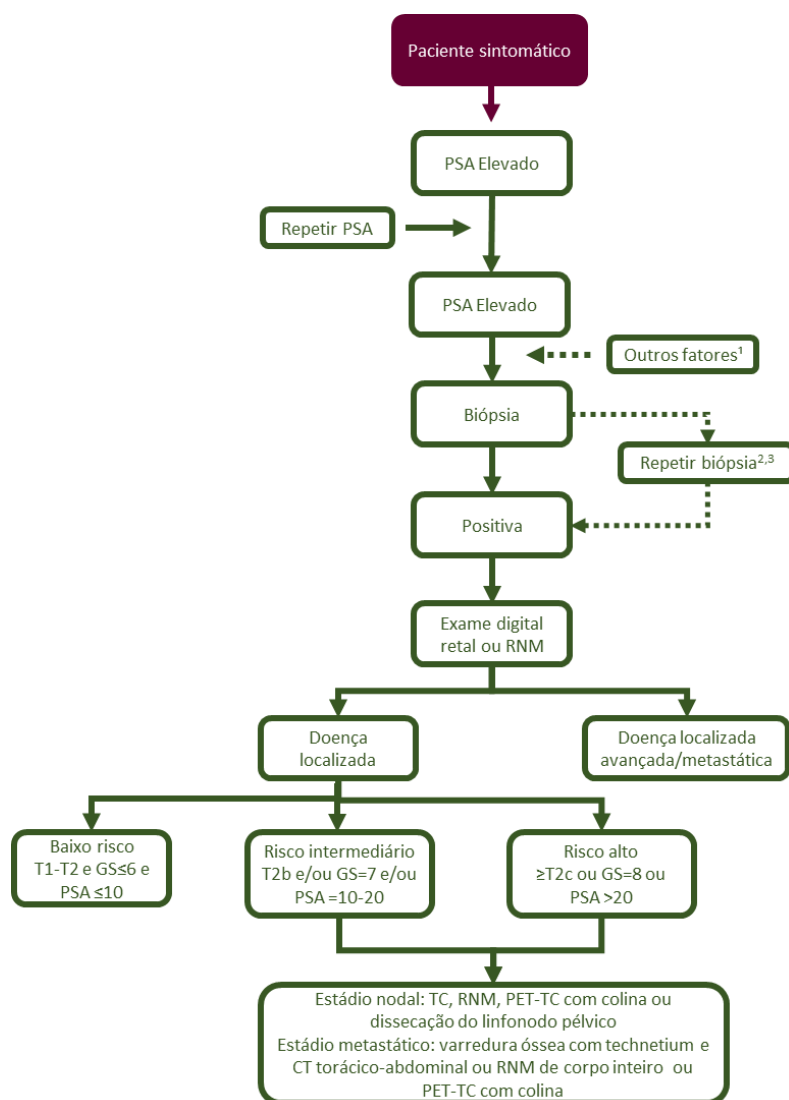


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico do câncer de próstata. Adaptado de ESMO, 2016. (17)

TC: tomografia computadorizada; RMN: ressonância nuclear magnética; PSA: *Prostate Specific Antigen* (antígeno prostático específico); GS: escore de Gleason. ¹Além do nível de PSA, a decisão para biópsia deve ser feita a luz dos achados de exame digital retal, idade, etnia, comorbidades, PSA livre/total, histórico de biópsia prévia e valores dos pacientes. ²Indicações para repetir uma biópsia após resultado negativo incluem o aumento de PSA, exame digital retal suspeito, RNM multiparamétrica anormal, proliferação atípica de pequenos ácinos da próstata, neoplasia intraepitelial prostática de alto grau multifocal. ³Antes de

repetir a biópsia é recomendada a realização de RMN multiparamétrica com a possibilidade de biópsia prostática orientada por RNM ou fusão de imagem RMN-ultrassonografia transretal.

Por fim, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata do Ministério da Saúde (18) não recomendam o rastreamento populacional para a doença. A principal recomendação refere-se à realização do PSA de forma individualizada e compartilhada com o paciente, considerando os benefícios e as consequências. (18)

A ultrassonografia transretal é considerada o método de escolha para a realização da biópsia prostática, porém com a finalidade de orientar o posicionamento da agulha nas diferentes zonas da próstata, e a realização da ressonância magnética tem indicação em casos bastante selecionados. (18) A avaliação dos linfonodos ocorre com a retirada das cadeias obturatórias e ilíacas durante o transoperatório da prostatectomia radical, com a avaliação por tomografia computadorizada ou por ressonância magnética, restritas a pacientes de alto risco. A avaliação de metástases à distância apresenta indicação de investigação limitada aos pacientes de risco intermediário e alto, podendo ser feita pela utilização da cintilografia óssea de corpo total e tomografia computadorizada ou ressonância magnética. (18)

1.4.1 Classificação

Agências nacionais:

O estadiamento do câncer de próstata ajuda a definir o tratamento e o prognóstico dos pacientes. No Brasil, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata do Ministério da Saúde (18) recomendam o sistema TNM (Quadro 1), acompanhado da graduação histopatológica de Gleason para o estadiamento do câncer de próstata (Quadro 2).

Quadro 1. Estadiamento do câncer de próstata de acordo com o sistema TNM. Adaptado de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, 2016. (18)

T Tumor primário	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Não há evidência de tumor primário.
T1	Tumor clinicamente inaparente, não palpável, nem visível por meio de exame de imagem.
T1a	Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado.
T1b	Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado
T1c	Tumor identificado por biópsia por agulha (por exemplo, devido a PSA elevado).
T2	Tumor confinado à próstata. ¹
T2a	Tumor que envolve uma metade de um dos lobos ou menos.
T2b	Tumor que envolve mais da metade de um dos lobos, mas não ambos os lobos.
T2c	Tumor que envolve ambos os lobos.
T3	Tumor que se estende através da cápsula prostática. ²
T3a	Extensão extracapsular (uni ou bilateral) incluindo envolvimento microscópico do colo vesical.
T3b	Tumor que invade vesícula(s) seminal(ais).
T4	Tumor que está fixo ou que invade estruturas adjacentes que não as vesículas seminais: esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus e/ou parede pélvica.
N Linfonodos regionais	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional.
N1	Metástase em linfonodo regional.
M Metástases à distância³	
M0	Ausência de metástases à distância.
M1	Presença de metástases à distância
M1a	Linfonodo(s) não regional(ais).
M1b	Osso(s).
M1c	Outra(s) localização(ões).

pTNM	Classificação Patológica
pT e pN	Correspondem às categorias T e N, respectivamente. ⁴

¹Tumor encontrado em um ou em ambos os lobos, por biópsia por agulha, mas não palpável, nem visível por exame de imagem, é classificado como T1c. ²A invasão do ápice prostático ou da cápsula prostática (mas não além desta) é classificada como T2, e não como T3. ³ Usa-se a categoria mais avançada quando existe metástase em mais de uma localização. A categoria mais avançada é pM1c. ⁴Não há categoria pT1, pois não existe tecido suficiente para determinar a maior categoria pT; metástase > 0,2 cm pode ser designada pN1mi.

Quadro 2. Graduação histopatológica de Gleason. Adaptado de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, 2016. (18)

GX	O grau de diferenciação não pode ser avaliado.
G1	Bem diferenciado (anaplasia discreta) (Gleason 2-4).
G2	Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6).
G3-4	Pouco diferenciado/indiferenciado (anaplasia acentuada) (Gleason 7-10).

Tumores localizados ou localmente avançados são categorizados por risco usando o escore D'Amico (Quadro 3). Esta classificação diferencia os pacientes em três níveis de risco de recidiva bioquímica em dez anos após realização de tratamento local e é determinada a partir de dados do toque retal, do valor do PSA e do escore de Gleason. (18)

Quadro 3. Risco de recidiva bioquímica de acordo com a classificação D'Amico. Adaptado de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, 2016. (18)

	Risco baixo¹	Risco intermediário	Risco alto²
Estádio clínico	Até T2a	T2b	T2c-T3a
Escore de Gleason³	Até 6	7	Acima de 7

PSA sérico (ng/mL)	Abaixo de 10	Acima de 10 e abaixo de 20	Acima de 20
-----------------------	--------------	-------------------------------	-------------

¹Risco baixo: todos os critérios devem ser preenchidos. ²Risco alto: o preenchimento de pelo menos um critério já é suficiente para determinação deste nível de risco. ³Escore Gleason: baseia-se em dois padrões identificados em exames de microscopia da próstata: o padrão primário, que representa o grau mais prevalente encontrado e é diferenciado em cinco graus, e o padrão secundário que representa o segundo grau mais prevalente encontrado e também é diferenciado em cinco graus. A soma dos graus dos dois padrões origina o escore de Gleason.

Após a definição das categorias do sistema TNM e grau histopatológico de Gleason, os pacientes podem ser classificados nos grupos de estadiamento e prognóstico definidos nos Quadro 4 e Quadro 5.

Quadro 4. Estadiamento segundo sistema TNM. Adaptado de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, 2016. (18)

Estádios	T	N	M
I	T1, T2a	N0	M0
II	T2b, T2c	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
IV	Qualquer T	N1	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

Quadro 5. Grupos de prognóstico segundo sistema TNM e escore de Gleason. Adaptado de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, 2016. (18)

Grupos	T	N	M	PSA (ng/mL)	Escore de Gleason
I	T1a-c	N0	M0	<10	Até 6
	T2a	N0	M0	<10	Até 6

IIA	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	≥10 <20	Até 6
	T2a,b	N0	M0	<20	Até 7
IIB	T2c	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
	T1-2	N0	M0	≥20	Qualquer Gleason
	T1-2	N0	M0	Qualquer PSA	≥8
III	T3a,b	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
IV	T4	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
IIIC	Qualquer T	N1	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer PSA	Qualquer Gleason

Agências internacionais:

A ESMO e o NCCN recomendam o uso do sistema TNM para o estadiamento do câncer de próstata (Quadro 6). (15,16)

Quadro 6. Estadiamento do câncer de próstata de acordo com o sistema TNM (8ª edição). Adaptado de NCCN, 2018. (15)

Tumor primário	T	
Clínico (cT)	TX	Tumor primário que não pode ser avaliado
	T0	Sem evidência de tumor primário
	T1	Tumor clinicamente não aparente, não palpável
	T1a	Tumor com achado histológico incidental em ≤5% do tecido ressecado

Patológico (pT)	T1b	Tumor com achado histológico incidental em >5% do tecido ressecado
	T1c	Tumor descoberto em biópsia por agulha em um ou ambos os lados, mas não palpável
	T2	Tumor palpável e confinado a próstata
	T2a	Tumor acomete uma metade de um lobo prostático ou menos
	T2b	Tumor acomete mais da metade de um lobo prostático, mas não os dois lados
	T2c	Tumor acomete ambos os lobos prostáticos
	T3	Tumor extraprostático que não é fixo e não invade as estruturas adjacentes
	T3a	Extensão extraprostática (uni ou bilateral)
	T3b	Tumor invade as vesículas seminais
	T4	Tumor fixo ou que invade estruturas adjacentes além das vesículas seminais, como esfíncter externo, reto, bexiga, etc
	T2	Confinado ao órgão
	T3	Extensão extraprostática
	T3a	Extensão extraprostática (uni ou bilateral) ou invasão microscópica do colo da bexiga
	T3b	Tumor invade as vesículas seminais
	T4	Tumor fixo ou que invade estruturas adjacentes além das vesículas seminais, como esfíncter externo, reto, bexiga, etc
Linfonodos regionais	N	
	Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
	N0	Sem linfonodos regionais positivos
	N1	Metástases em linfonodos regionais
Metástases à distância	M	
	M0	Ausência de metástases à distância
	M1	Presença de metástases à distância

M1a	Linfonodos não regionais
M1b	Ossos
M1c	Outros órgãos com ou sem doença óssea

Após a definição de cada uma das categorias do sistema TNM, o NCCN define o estadiamento conforme sinalizado no Quadro 7. (15)

Quadro 7. Grupos prognósticos de acordo com *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. Adaptado de NCCN, 2018. (15)

Estádios	T	N	M	PSA (ng/mL)	Grau do grupo*
I	cT1a-c	N0	M0	<10	1
	cT2a	N0	M0	<10	1
	pT2	N0	M0	<10	1
IIA	cT1a-c	N0	M0	≥10 <20	1
	cT2a	N0	M0	≥10 <20	1
	pT2	N0	M0	≥10 <20	1
	cT2b	N0	M0	<20	1
	cT2c	N0	M0	<20	1
IIB	T1-2	N0	M0	<20	2
IIC	T1-2	N0	M0	<20	3
	T1-2	N0	M0	<20	4
IIIA	T1-2	N0	M0	≥20	1-4
IIIB	T3-T4	N0	M0	Qualquer valor de PSA	1-4

IIIC	Qualquer T	N0	M0	Qualquer valor de PSA	5
IVA	Qualquer T	N1	M0	Qualquer valor de PSA	Qualquer
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer valor de PSA	Qualquer

*O Grau de grupo é definido de acordo com o sistema Gleason. PSA: *Prostate-Specific Antigens* (antígeno prostático específico).

Além das classificações acima, é importante sinalizar que os pacientes podem ser classificados de acordo com a resposta à terapia de privação androgênica, como aqueles hormônio-sensíveis, hormônio-refratários, andrógeno-independentes e endócrino-resistentes. Além deles, há aqueles que apresentam aumento do nível de PSA, mesmo recebendo terapia de privação androgênica e com nível de castração de testosterona (<50 ng/dL ou <1,7 nmol/L). Estes pacientes são chamados de resistentes à castração. (19)

Estima-se que 10-20% dos pacientes com câncer de próstata irão se tornar resistentes à castração em um período de cinco anos de seguimento. (20,21) Uma parte dos pacientes que progrediram para resistência à castração não irá apresentar metástases, enquanto que os demais apresentarão tal condição. Os pacientes com câncer de próstata não metastático resistentes à castração podem evoluir mais rapidamente para doença metastática em ausência de tratamento adequado. (20)(22)

1.5 Impacto da doença

O câncer de próstata afeta o bem-estar físico e mental dos pacientes, além de aumentar os gastos dos sistemas de saúde. (23–28)

De uma forma geral, o impacto do câncer de próstata varia de acordo com as características socioeconômicas dos países. Em países com baixo índice sociodemográfico, os anos de vida perdidos devido à mortalidade prematura tem maior

peso no impacto gerado pela doença. Já nos países com maior índice sociodemográfico, o que mais contribui para esse impacto são os anos de vida perdidos por incapacidade. (26)

Com relação ao impacto econômico, o câncer de próstata impõe um importante peso aos sistemas de saúde e pacientes, principalmente pelo aumento no diagnóstico e na expectativa de vida. Estimativas apontam que os custos do câncer de próstata variam conforme o avanço da doença. O último ano de vida e a fase inicial são mais custosos (USD 33.691 e USD 10.612, respectivamente) que a fase de cuidado continuado (USD 2.134), segundo dados americanos. (29)

Além disso, em um estudo retrospectivo desenvolvido nos Estados Unidos (30), observou-se que a presença de metástases ósseas foi associada ao aumento nos custos totais com cuidados em saúde em pacientes com câncer de próstata. De acordo com os resultados, o custo médio total foi de \$ 23.047/paciente-ano nos seis meses anteriores às metástases ósseas e, após ajuste, estes aumentaram em \$ 12.780 e \$ 23.988/paciente-ano com metástases ósseas e ausência ou presença de eventos esqueléticos, respectivamente.

Adicionalmente, em um estudo baseado na opinião de especialistas na Espanha, observou-se novamente que pacientes com câncer de próstata resistente à castração com metástases ósseas apresentaram maior custo de manejo do que pacientes sem metástase, especialmente após o primeiro ano de tratamento (€ 2.691,57 *versus* € 6.000,37 [1º ano], € 14.468,35 [2º ano] e € 14.313,87 [anos subsequentes]). (28)

As evidências econômicas apresentadas demonstram que evitar a progressão do câncer de próstata para a fase metastática levaria a potenciais reduções de custo do tratamento global da doença.

1.6 Abordagem terapêutica

1.6.1 Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais

Agências nacionais:

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata do Ministério da Saúde (18) contemplam tratamento cirúrgico (remoção da próstata), radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia. Este documento menciona os pacientes com câncer de próstata resistentes à castração e recomenda a continuidade do tratamento com hormonioterapia. Entretanto, não são feitas recomendações específicas para aqueles pacientes com doença não metastática resistente à castração.

A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) contempla em seu rol principalmente medicamentos para tratamento do câncer de próstata metastático. Sendo as exceções: dietilelbestrol para o tratamento paliativo; e bicalutamida para a doença avançada e em combinação com análogos de hormônio liberador do hormônio luteinizante ou castração cirúrgica. A flutamida é indicada para o tratamento de câncer de próstata avançado, ou seja, metastático, em pacientes não tratados previamente ou que não responderam ou se tornaram refratários à castração (Tabela 1). (31) Nenhuma das indicações contempla, especificamente, pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração.

Tabela 1. Medicamentos contemplados no rol da ANS e suas respectivas indicações. Adaptado de ANS, 2018. (31)

Medicamento	Indicação
Abiraterona	Câncer de próstata metastático resistente à castração que são assintomáticos ou levemente sintomáticos, após falha à terapia de privação androgênica.
	Câncer de próstata avançado metastático resistente à castração e que receberam quimioterapia prévia com docetaxel.
Bicalutamida	Câncer de próstata avançado em combinação com o tratamento com análogos do LHRH ou castração cirúrgica
	Câncer de próstata metastático em pacientes nos quais a castração cirúrgica ou medicamentosa não está indicada ou não é aceitável.
Dietilelbestrol	Casos paliativos de câncer de próstata
Enzalutamida	Câncer de próstata metastático resistente à castração em homens que receberam quimioterapia prévia com docetaxel

	Câncer de próstata metastático resistente à castração em adultos que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica
Flutamida	Indicado como monoterapia (com ou sem orquiectomia) ou em combinação com um agonista LHRH (" <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> "), no tratamento do câncer de próstata avançado em pacientes não tratados previamente ou em pacientes que não responderam ou se tornaram refratários à castração

LHRH: hormônio liberador do hormônio luteinizante.

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica e a Sociedade Brasileira de Urologia publicaram em conjunto um consenso sobre o tratamento do câncer de próstata no Brasil. Entretanto, este documento não contempla pacientes com câncer de próstata resistente à castração não metastáticos, focando principalmente em pacientes com metástase. (32)

Agências internacionais:

National Comprehensive Cancer Network

De forma geral, o NCCN divide o tratamento do câncer de próstata de acordo com a presença de metástase e resistência à castração. O Quadro 8 mostra o tratamento para pacientes que após terapia de privação androgênica tornam-se resistentes à castração. (15)

Inicialmente, todos os pacientes são tratados com terapia de privação androgênica. Aqueles que apresentam progressão da doença são considerados resistentes à castração e seguem o tratamento de acordo com a presença de metástase. Pacientes resistentes à castração sem metástase devem continuar com a terapia de privação androgênica com o objetivo de manter os níveis de testosterona menores que 50 ng/dL. Se o resultado do teste de tempo de duplicação do PSA (*Prostate Specific Antigen doubling time* – PSADT) for maior que 10 meses, o paciente deve seguir em observação. Se este resultado for menor ou igual a 10 meses, há três opções terapêuticas: apalutamida, enzalutamida ou terapia hormonal secundária (conforme listado no Quadro 8). A partir daí, em casos de aumento do PSA deve-se investigar através de exames de

imagem a presença de metástase e, em caso negativo, alterar ou manter o tratamento atual e prosseguir com o monitoramento. Se não houver aumento do PSA, deve-se manter o tratamento atual e o monitoramento (

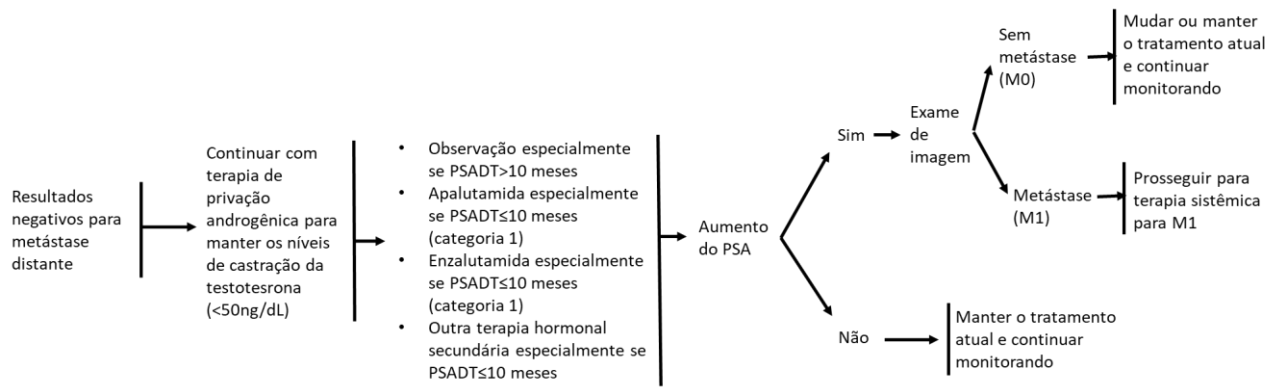


Figura 3). (15)

Quadro 8. Princípios da terapia de privação androgênica para pacientes virgens de castração e resistentes à castração, não metastáticos. Adaptado de NCCN, 2018. (15)

Terapia de privação androgênica para pacientes <u>virgens</u> de castração M0
<ul style="list-style-type: none"> • Orquiectomia • Agonista de hormônio liberador do hormônio luteinizante sem associação (antiandrogênico de primeira geração deve ser administrado por ≥7 dias para prevenir uma explosão de testosterona se houver metástase nos ossos de suporte) <ul style="list-style-type: none"> ○ Goserelina, histrelina, leuprolida ou triptorelina • Agonista de hormônio liberador do hormônio luteinizante (como acima) + antiandrogênico de primeira geração <ul style="list-style-type: none"> ○ Nilutamida, flutamida, ou bicalutamida • Antagonista de hormônio liberador do hormônio luteinizante <ul style="list-style-type: none"> ○ Degarelix
Terapia hormonal secundária para pacientes <u>resistentes</u> à castração M0
<ul style="list-style-type: none"> • Continuar com agonista ou antagonista de hormônio liberador do hormônio luteinizante para manter os níveis de castração da testosterona (< 50ng/dL) e, especialmente em caso de PSADT ≤ 10 meses, adicionar: • Antiandrogênico de segunda geração <ul style="list-style-type: none"> ○ Apalutamida ○ Enzalutamida • Outras terapias hormonais secundárias <ul style="list-style-type: none"> ○ Antiandrogênico de primeira geração <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nilutamida, flutamida, ou bicalutamida ○ Cetoconazol

<ul style="list-style-type: none"> ○ Cetoconazol + hidrocortisona ○ Corticosteroides (hidrocortisona, prednisona, dexametasona) ○ Dietilestilbestrol ou outro estrógeno
<p>OBS: Abiraterona + prednisona não devem ser coadministrados com antiandrogênico. A combinação docetaxel com a abiraterona não é uma opção. Cetoconazol + prednisona não deve ser usado se houve progressão da doença com o uso de abiraterona + prednisona.</p>

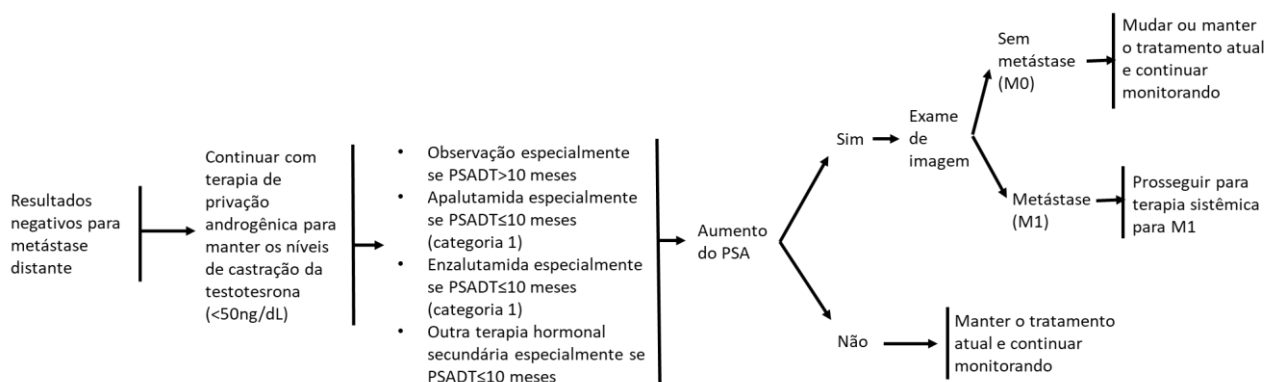


Figura 3. Algoritmo de tratamento para pacientes resistentes à castração não metastáticos. Adaptado de NCCN, 2018. (15)

PSADT: tempo de duplicação do antígeno prostático específico - *Prostate Specific Antigen doubling time*;
PSA: antígeno prostático específico - *Prostate Specific Antigen*.

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

A *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), em *guideline* de 2017, apresenta recomendações específicas para pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração virgens de tratamento com quimioterapia, e sinaliza que pacientes em baixo risco de metástase (baixo PSA e alto tempo de duplicação do PSA) não devem ser tratados com terapia hormonal de segunda linha.

Já para os pacientes com maior risco de desenvolvimento de metástase (baixo tempo de duplicação do PSA), a terapia hormonal de segunda linha pode ser oferecida com o objetivo de reduzir os valores de PSA ou diminuir a taxa de aumento do PSA. A quimioterapia ou a imunoquimioterapia não são recomendadas para este grupo de pacientes. Além disso, o consenso recomenda como opções terapêuticas alternativas a observação ou a participação em ensaios clínicos. (33)

1.6.2 Limitações com o tratamento atual

No câncer de próstata não metastático resistente à castração, os níveis de PSA estão aumentados, o que significa um risco para os pacientes, uma vez que a literatura sinaliza que um PSA $\geq 13,1$ ng/mL está associado a menor tempo até primeira metástase óssea e menor sobrevida global (SG). Além disso, um menor tempo de duplicação do PSA também se mostrou associado a aumento na ocorrência de metástase óssea e morte. Nesse cenário, a ausência de tratamento indica um prognóstico ruim para pacientes com câncer de próstata resistente à castração não metastático ((19), principalmente porque a mortalidade por câncer de próstata está intimamente ligada à disseminação do tumor através de metástases. (34)

Desde 2004, diversos tratamentos para o câncer de próstata resistente à castração surgiram e modificaram o manejo da doença. Entretanto, esses medicamentos foram desenvolvidos para o tratamento da doença metastática. (19)

Atualmente, os pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração são tratados com a manutenção da terapia de privação androgênica. (35) As opções disponíveis, como terapia hormonal secundária (exemplos: bicalutamida, cetozonazol e corticosteroides), apresentam evidências específicas pouco robustas, em termos de aumento da sobrevida livre de progressão (SLP) ou de metástase, para esta população. (21) Além disso, os *guidelines* nacionais não abordam especificamente o tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração.

Alguns consensos recomendam a participação dos pacientes em ensaios clínicos, destacando a necessidade de novos tratamentos para o câncer de próstata não metastático resistente à castração. (15,33)

Recentemente, ensaios clínicos com enzalutamida, um inibidor da via de sinalização do receptor de andrógenos, mostrou sua capacidade de prolongar a sobrevida livre de metástase e morte, destacando o uso deste agente como uma opção para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração. (36,37)

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

XTANDI® (enzalutamida) é um potente inibidor da via de sinalização do receptor de andrógenos que bloqueia diferentes etapas da via de sinalização deste receptor. (38) Este medicamento foi aprovado em julho de 2018 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração. (39)

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovou inicialmente o uso do XTANDI® (enzalutamida) para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração em adultos que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica. (38) Recentemente, em agosto de 2018, XTANDI® (enzalutamida) foi aprovado também para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático resistente à castração. (38)

2.1 Posologia e modo de administração

A dose recomendada de XTANDI® (enzalutamida) para câncer de próstata não metastático resistente à castração é de 160 mg (quatro cápsulas de 40 mg), como dose oral única diária. (38)

2.2 Mecanismo de ação

O câncer de próstata é uma neoplasia que apresenta sensibilidade a andrógenos. Mesmo nos casos com níveis androgênicos baixos, a sinalização dos receptores destes hormônios continua a promover a progressão da doença. (38)

A estimulação do crescimento das células tumorais via receptor de andrógeno exige translocação nuclear do complexo receptor androgênico-andrógeno e ligação ao DNA. A enzalutamida é um potente inibidor da sinalização deste receptor, bloqueando sua via de três maneiras: (a) inibindo de forma competitiva a ligação dos andrógenos aos seus receptores, (b) inibindo a translocação nuclear de receptores ativados e (c) inibindo a associação do receptor de andrógenos ativados com o DNA, mesmo no caso de

superexpressão deste receptor e nas células de câncer de próstata resistentes a antiandrógenos (Figura 4). O tratamento com enzalutamida diminui o crescimento das células de câncer de próstata, sendo capaz de induzir a morte das células cancerígenas e a regressão tumoral. (38)

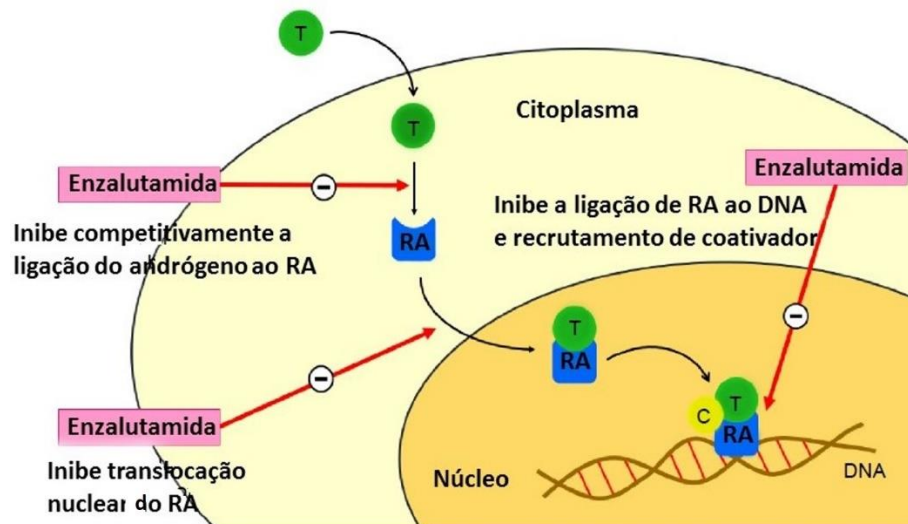


Figura 4. Mecanismo de ação da enzalutamida na via de sinalização de RA.
Rodriguez-Vida, 2015. (40)

RA: receptor de andrógenos; T: testosterona; C: coativador.

3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

3.1 Questão do estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de XTANDI® (enzalutamida) no tratamento do câncer de próstata não metastático resistente à castração.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 2).

Tabela 2. Questão estruturada no formato PICO.

P – População	Pacientes adultos, do sexo masculino, com câncer de próstata não metastático resistente à castração.
I – Intervenção	XTANDI® (enzalutamida).
C – Comparação	Sem restrição.
O – Desfechos	Avaliação clínica: Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas.

Pergunta: O uso de XTANDI® (enzalutamida) no tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração é eficaz, seguro e custo-efetivo?

3.1.1 Intervenção

XTANDI® (enzalutamida).

3.1.2 População

Pacientes adultos, do sexo masculino, com câncer de próstata não metastático resistente à castração.

3.1.3 Comparação

Placebo, bicalutamida ou outra terapia hormonal secundária indicada para o tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração, atualmente disponível no contexto da Saúde Suplementar.

3.2 Estratégia de busca

3.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e avaliações econômicas que avaliaram o XTANDI® (enzalutamida) no tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração. As buscas eletrônicas foram realizadas até julho de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

3.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dados especificamente (Tabela 3). Não foram inseridos comparadores na estratégia de busca, para que esta fosse mais sensível. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais (Tabela 4).

Tabela 3. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
PUBMED	"Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh]	("MDV 3100"[Supplementary Concept] OR MDV3100[tiab] OR MDV-3100[tiab] OR enzalutamide[tiab] OR Xtandi[tiab])	(((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR	(((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))))

control*[tw] OR prospectiv*[tw]
OR volunteer*[tw] NOT
(("animals"[Mesh]) NOT
(("humans"[Mesh]))))

LILACS

(mh:"Neoplasias Prostáticas" OR
"Tumores da Próstata" OR
"Tumores Prostáticos")

("enzalutamide" OR
"Xtandi")

-

(mh:economia OR economía OR economics OR
mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de
Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and
Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR
"Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio"
OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR
"Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de
Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de
Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR
"Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost
Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de
Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de
Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo"
OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da
Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness"
OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden
of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença"
OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR
"Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR
"Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o
Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo
Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de
Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost
Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR
"Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and
Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR
Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas
Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings
Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR
"Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs"
OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR
"Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento"

OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

CRD	(Prostatic Neoplasms)	(enzalutamide OR Xtandi)	-	
BIBLIOTECA COCHRANE	(Prostatic Neoplasms OR Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant)	(enzalutamide OR Xtandi)	-	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado.

Tabela 4. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

("Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh]) AND ("MDV 3100"[Supplementary Concept] OR MDV3100[tiab] OR MDV-3100[tiab] OR enzalutamide[tiab] OR Xtandi[tiab]) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt] OR (controlled clinical trial[pt] OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt] OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt] OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR (“Drug Evaluation”[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh]))))

Resultados: 367 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

"Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh] AND ("MDV 3100"[Supplementary Concept] OR MDV3100[tiab] OR MDV-3100[tiab] OR enzalutamide[tiab] OR Xtandi[tiab]) AND (((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultados: 23 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

(mh:"Neoplasias Prostáticas" OR "Tumores da Próstata" OR "Tumores Prostáticos") AND ("enzalutamide" OR "Xtandi")

Resultado: 1 título.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

(mh:"Neoplasias Prostáticas" OR "Tumores da Próstata" OR "Tumores Prostáticos") AND ("enzalutamide" OR "Xtandi") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos")

OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))

Resultado: 0 títulos.

CRD

▪ BUSCA SIMPLES

(Prostatic Neoplasms) AND (enzalutamide OR Xtandi)

Resultados: 9 títulos.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

(Prostatic Neoplasms OR Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant) AND (enzalutamide OR Xtandi)

Resultados: 0 títulos (revisões completas).

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências*

3.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes que apresentam câncer de próstata não metastático resistente à castração em uso de XTANDI® (enzalutamida);
- Sem restrições de comparadores ou desfechos, incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos observacionais, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos sem grupo comparador.

3.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

3.4.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (41), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da força da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

3.4.2 Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (41), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo:

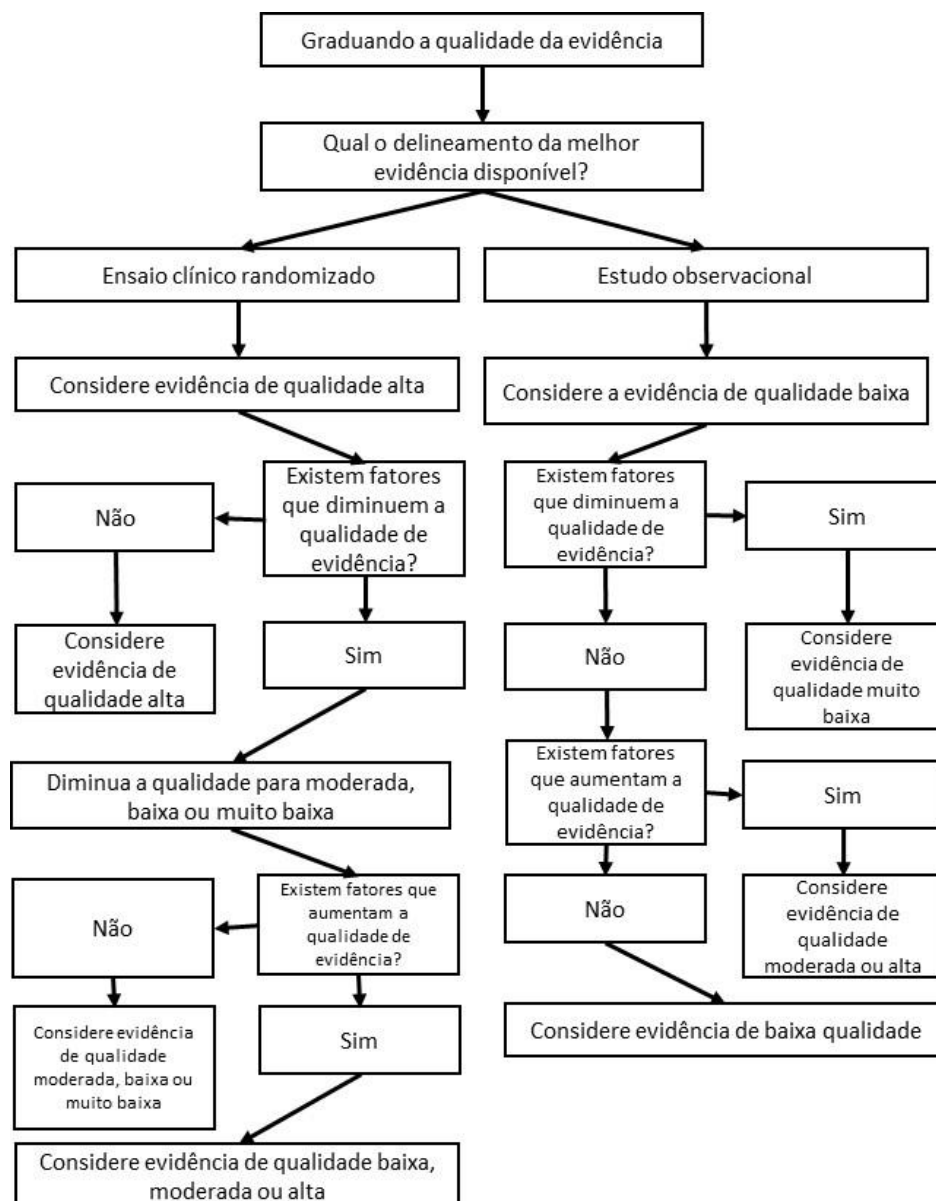


Figura 5. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (41)

3.5 Resultados da busca realizada

3.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 402 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram quatro estudos para leitura na íntegra. Desses, dois estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 6; Tabela 5).

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados na Tabela 10.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.

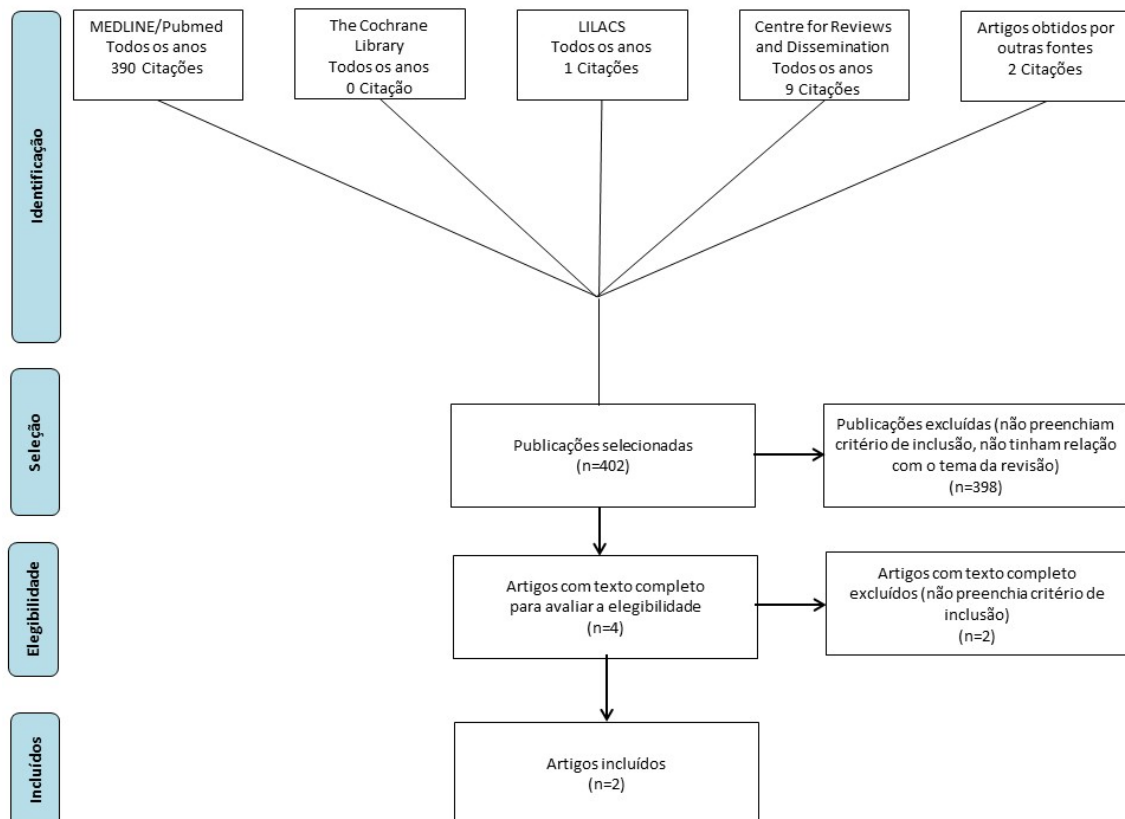


Figura 6. Fluxograma de seleção de estudos.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 5. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Hussain <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2018	(36)
Penson <i>et al.</i>	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	2016	(37)

3.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Estudo PROSPER

Hussain 2018 (36)

Hussain *et al.*, 2018 (36), realizaram um estudo clínico randomizado, multicêntrico, controlado por placebo, duplo-cego de fase III com o objetivo de avaliar se o tratamento com enzalutamida seria capaz de atrasar o desenvolvimento de metástase ou morte em homens com câncer de próstata não metastático resistente à castração.

Foram considerados elegíveis pacientes com adenocarcinoma de próstata patologicamente confirmado, sem diferenciação neuroendócrina, sem características de células de anel de sinete ou células pequenas, e níveis aumentados de PSA apesar do nível de testosterona associado à castração (testosterona sérica $\leq 1,73\text{nmol/L}$ [0,50ng/mL]). Os pacientes incluídos no estudo deveriam estar recebendo terapia de privação androgênica (*androgen deprivation therapy* – ADT) com agonista ou antagonista do hormônio liberador de gonadotrofina ou deveriam ter sido submetidos à orquiectomia bilateral. Os pacientes também deveriam ter apresentado pelo menos três aumentos nos valores de PSA em intervalo mínimo de uma semana, PSA basal de 2 ng/mL ou superior, e tempo de duplicação do PSA de 10 meses ou menor. Além disso, os pacientes elegíveis não deveriam apresentar evidência atual ou prévia de metástase, e deveriam possuir escore *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) entre 0 e 1.

Foram excluídos aqueles pacientes com suspeita de metástase cerebral ou doença leptomeníngea ativa ou aqueles com histórico de convulsões ou condições que podem conferir uma predisposição à convulsão.

Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 para receber enzalutamida (160 mg, uma vez ao dia por via oral) + ADT ou placebo + ADT.

O desfecho primário considerado no estudo foi a sobrevida livre de metástase (SLM), que foi definida como tempo até a ocorrência de metástase, ou morte, desde a randomização até 112 dias após a descontinuação do tratamento. Os desfechos secundários foram tempo até progressão do PSA, taxa de resposta do PSA (com base em diminuição a partir do basal de $\geq 50\%$), tempo até o primeiro uso de terapia antineoplásica subsequente, qualidade de vida de acordo com o *Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate* (FACT-P), SG e segurança.

No total, 1.401 pacientes foram randomizados, dos quais 933 receberam tratamento com enzalutamida e 468 receberam placebo. Os grupos de estudo apresentaram características basais equilibradas. A duração mediana dos regimes do estudo foram 18,4 meses e 11,1 meses para o grupo enzalutamida e para o grupo placebo, respectivamente. Até o momento de corte dos dados, 810 pacientes ainda recebiam o tratamento em estudo, sendo 634 no grupo enzalutamida e 176 no grupo placebo. A principal causa para descontinuação do tratamento foi progressão da doença (enzalutamida: 15%; placebo: 44%), seguida de evento adverso (EA) (enzalutamida: 9%; placebo: 6%).

Os resultados dos desfechos primário e secundários estão resumidos na Tabela 6.

A SLM mediana foi de 36,6 meses para os pacientes tratados com enzalutamida e 14,7 meses para aqueles do grupo placebo, com uma mediana de seguimento 18,5 meses e 15,1 meses respectivamente. O tratamento com enzalutamida resultou em redução do risco de progressão radiográfica (ocorrência de metástase) ou morte de 71% quando comparado ao placebo (*hazard ratio* [HR]: 0,29 [IC95% 0,24-0,35]; $p < 0,001$) - Figura 7.

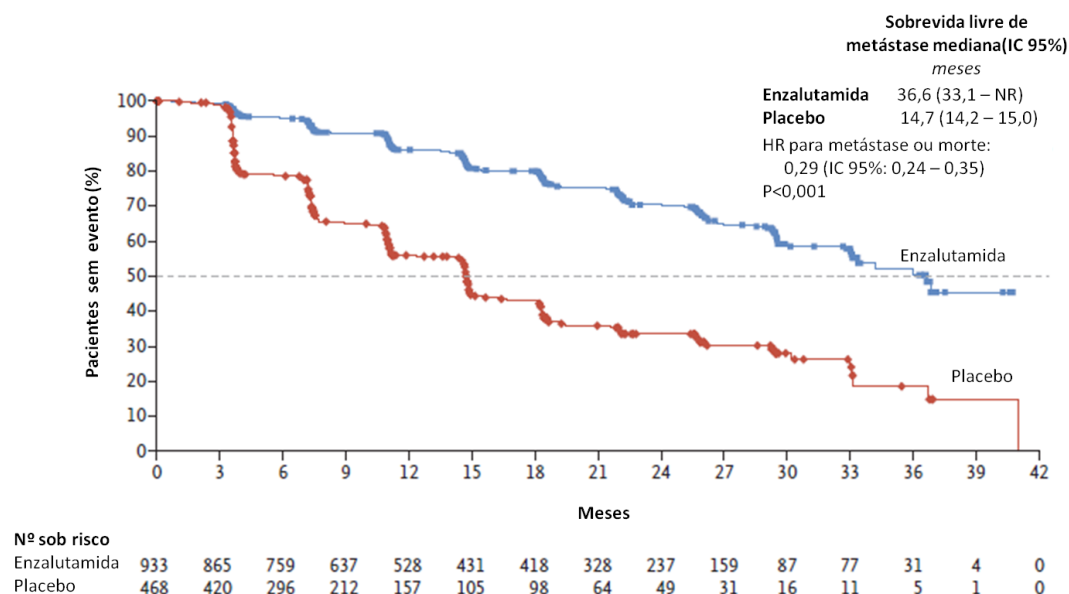


Figura 7. Estimativas Kaplan-Meier para sobrevida livre de metástase. Hussain, 2018. (36)

Dentre os 219 pacientes do grupo enzalutamida que vivenciaram evento de desfecho primário (morte ou metástase), 187 (85%) tiveram progressão radiográfica e 32 (15%) foram a óbito sem progressão radiográfica. Dos 228 pacientes do grupo placebo, 224 (98%) tiveram progressão radiográfica e 4 (2%) morreram sem progressão radiográfica. Dos 32 óbitos sem progressão radiográfica observados no grupo enzalutamida, dois foram considerados relacionados ao medicamento em estudo, segundo o investigador. A idade mediana dos pacientes que morreram sem progressão radiográfica foi de 80 anos no grupo enzalutamida e 81 anos no grupo placebo.

A enzalutamida foi significativamente superior ao placebo para os desfechos de tempo mediano para a progressão do PSA (enzalutamida: 37,2 meses; placebo: 3,9 meses; HR: 0,07 [IC95% 0,05-0,08]; $p < 0,001$) e tempo mediano para o primeiro uso de terapia antineoplásica subsequente (enzalutamida: 39,6 meses; placebo: 17,7 meses; HR: 0,21 [IC95% 0,17-0,26]; $p < 0,001$) - Figura 8.

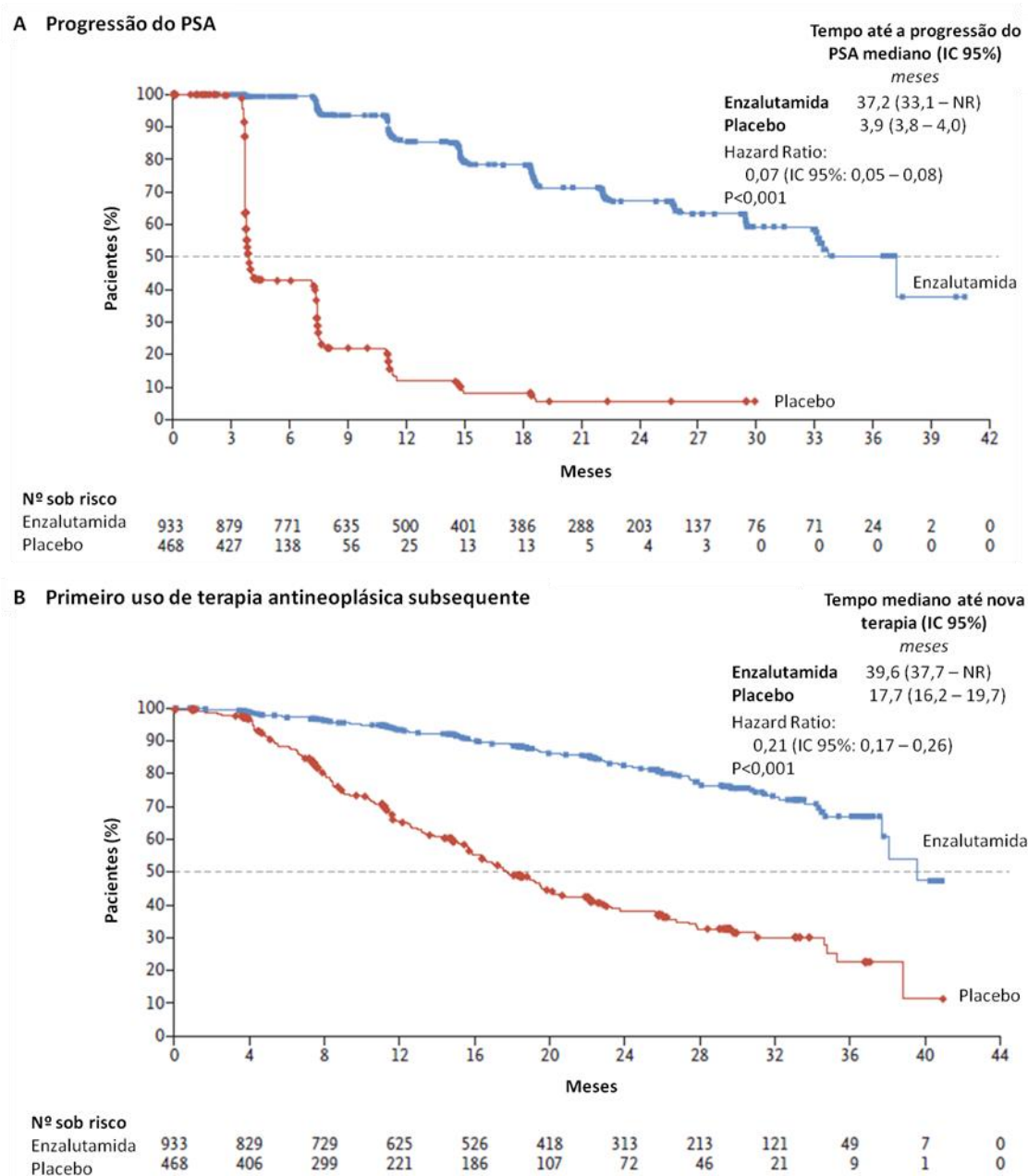


Figura 8. Estimativas Kaplan-Meier para (A) tempo para progressão do PSA e (B) tempo até primeiro uso de terapia antineoplásica subsequente. Hussain, 2018. (36)

A primeira análise interina da SG mostrou que 11% e 13% dos pacientes tratados com enzalutamida (n=103) e placebo (n=62) foram a óbito, respectivamente. A mediana da SG não foi alcançada para ambos os grupos. A taxa de resposta do PSA (redução \geq

50%) foi maior no grupo enzalutamida que no grupo placebo (76,3% vs 2,4%; $p < 0,0001$).

O FACT-P é um questionário específico que mensura a qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com câncer de próstata. O escore final varia de 0 a 156, com valores maiores indicando qualidade de vida relacionada à saúde mais favorável. A deterioração do escore foi definida como uma redução de pelo menos 10 pontos no valor do escore em relação ao basal do estudo para cada paciente. O tempo mediano até a deterioração do escore no FACT-P foi o mesmo para os dois grupos (Tabela 6). Como a maioria desses pacientes é assintomática, este dado indica que a adição da enzalutamida não teve impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes tratados.

Tabela 6. Desfechos primários e secundários. Hussain, 2018. (36)

	Grupo Enzalutamida (N=933)	Grupo Placebo (N=468)	Hazard ratio (IC 95%)	p
Sobrevida livre de metástase mediana – meses	36,6	14,7	0,29 (0,24 - 0,35)	<0,001
Progressão do PSA				
Tempo mediano até a progressão - meses	37,2	3,9	0,07 (0,05 - 0,08)	<0,001
Pacientes com progressão – N (%)	208 (22)	324 (69)	-	-
Uso de terapia antineoplásica subsequente				
Tempo mediano até o primeiro uso	39,6	17,7	0,21 (0,17 - 0,26)	<0,001
Pacientes que utilizaram - N (%)	142 (15)	226 (48)	-	-
Sobrevida global				
Sobrevida mediana – meses	NA	NA	0,80 (0,58 - 1,09)	0,15
Pacientes que morreram – N (%)	103 (11)	62 (13)	-	-
Resposta confirmada de PSA ≥50% - N (%)	712 (76)	11 (2)	-	-
Deterioração do escore FACT-P¹				
Tempo mediano para deterioração do escore - meses	11,1	11,1	0,92 (0,79 - 1,08)	-
Pacientes com deterioração do escore - N (%)	506 (54)	239 (51)	-	-

Na análise de sobrevida livre de metástase, o *hazard ratio* é para metástase ou morte. Na análise de sobrevida global, o *hazard ratio* é para morte. *Morte foi definida como morte sem evidência de progressão radiográfica que ocorreu em um período desde a randomização até 112 dias após a descontinuação do regime de tratamento. ¹Escore para o FACT-P varia de 0 a 156, com

maiores escores indicando qualidade de vida relacionada à saúde mais favorável. Deterioração do escore foi definida como uma redução de pelo menos 10 pontos no escore global em relação ao basal para cada paciente. NA: não alcançado; IC: intervalo de confiança, FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate*, PSA: antígeno prostático específico - *Prostate-Specific Antigen*.

Com relação à segurança, os eventos adversos (EAs) ocorridos durante o estudo estão reportados na Tabela 7. Os EAs de grau maior ou igual a três foram mais reportados por pacientes em tratamento com enzalutamida que naqueles tratados com placebo (31% *versus* 23%, respectivamente). A descontinuação por ocorrência de EAs também foi mais frequente no grupo enzalutamida (9%) do que nos pacientes do grupo placebo (6%).

O EA de qualquer grau mais comum nos pacientes tratados com enzalutamida foi a fadiga, reportada em 33% dos pacientes. Os EAs de interesse especial que ocorreram com maior frequência neste grupo que no placebo foram hipertensão (12% *versus* 5%), eventos cardiovasculares maiores (5% *versus* 3%) e transtornos mentais (5% *versus* 2%). Três pacientes do grupo enzalutamida apresentaram convulsões, todas consideradas sérias e relacionadas ao tratamento. Estes eventos ocorreram em até 180 dias depois do início do tratamento.

Os EAs mais comuns que levaram à morte foram os eventos cardíacos (enzalutamida e placebo: 1% cada). No grupo enzalutamida, infarto agudo do miocárdio ocorreu em seis pacientes, enquanto falência cardíaca, parada cardiorrespiratória e arritmia ventricular ocorreram em um paciente, cada. No grupo placebo, parada cardiorrespiratória e falência ventricular esquerda ocorreram em um paciente, cada.

Tabela 7. Eventos adversos. Hussain, 2018. (36)

Eventos adversos	Enzalutamida (N=930)		Placebo (N=465)	
	Qualquer grau N (%)	Grau ≥ 3 N (%)	Qualquer grau N (%)	Grau ≥ 3 N (%)
Qualquer evento adverso	808 (87)	292 (31)	360 (77)	109 (23)
Qualquer evento adverso sério¹	226 (24)	-	85 (18)	-
Evento adverso que levou à descontinuação do tratamento	87 (9)	-	28 (6)	-
Evento adverso que levou à morte	32 (3)	-	3 (1)	-

Eventos adversos mais comuns, que ocorreram em ≥5% dos pacientes

Fadiga	303 (33)	27 (3)	64 (14)	3 (1)
Fogachos	121 (13)	1 (<1)	36 (8)	0
Náusea	106 (11)	3 (<1)	40 (9)	0
Diarreia	91 (10)	3 (<1)	45 (10)	2 (<1)
Hipertensão	111 (12)	43 (5)	24 (5)	10 (2)
Queda	106 (11)	12 (1)	19 (4)	3 (1)
Constipação	85 (9)	2 (<1)	32 (7)	2 (<1)
Tontura	91 (10)	4 (<1)	20 (4)	0
Artralgia	78 (8)	1 (<1)	32 (7)	1 (<1)
Astenia	82 (9)	11 (1)	28 (6)	1 (<1)
Redução do apetite	89 (10)	2 (<1)	18 (4)	1 (<1)
Dor lombar	73 (8)	2 (<1)	33 (7)	1 (<1)
Cefaleia	85 (9)	2 (<1)	21 (5)	0
Hematuria	62 (7)	16 (2)	36 (8)	13 (3)
Infecção do trato urinário	38 (4)	7 (1)	30 (6)	3(1)
Perda de peso	55 (6)	2 (<1)	7 (2)	0
Retenção urinária	20 (2)	4 (<1)	28 (6)	5 (1)

Eventos adversos de interesse especial

Hipertensão²	114 (12)	43 (5)	25 (5)	11 (2)
Eventos adversos cardiovasculares maiores³	48 (5)	34 (4)	13 (3)	8 (2)
Transtornos mentais⁴	48 (5)	1 (<1)	9 (2)	0
Dano hepático	11 (1)	5 (1)	9 (2)	2 (<1)
Neutropenia	9 (1)	5 (1)	1 (<1)	1 (<1)

Convulsão	3 (<1)	2 (<1)	0	0
Síndrome da encefalopatia posterior reversível	0	0	0	0

¹Foram considerados eventos adversos sérios aqueles que resultaram em morte, ameaça a vida, hospitalização prolongada, incapacidade de conduzir as funções normais da vida ou levaram a anomalias congênitas ou defeitos de nascimento. ²Inclui aumento de pressão sanguínea. ³inclui infarto agudo do miocárdio, condições hemorrágicas ou isquêmicas cerebrovasculares e falência cardíaca. ⁴Inclui perda de memória, perturbação na atenção, desordens cognitivas, amnésia, doença de Alzheimer, demência senil, deficiência mental e demência vascular.

Os autores concluíram que, comparada ao placebo, a enzalutamida é capaz de atrasar significativamente o desenvolvimento de metástases, o tempo até o primeiro uso de terapia antineoplásica subsequente e o tempo para progressão do PSA, em homens com câncer de próstata não metastático resistente à castração. O perfil de segurança foi consistente ao estabelecido para a enzalutamida nos estudos clínicos de câncer de próstata resistente à castração metastático.

O estudo PROSPER demonstrou que o uso de enzalutamida em pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração não teve impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes tratados. Os pacientes que utilizaram enzalutamida mantiveram baixos níveis de dor e de impacto dos sintomas relacionados ao câncer de próstata e elevada qualidade de vida relacionada à saúde. A enzalutamida demonstrou benefício clínico no atraso de progressão de dor, na piora dos sintomas e na redução do estado funcional, comparada ao placebo. No estudo PROSPER, os pacientes são, em geral, assintomáticos e têm baixa carga de sintomas e boa qualidade de vida relacionada à saúde. Essas características são similares àqueles homens de idade similar sem câncer de próstata. Comparada ao placebo, a enzalutamida aumentou o tempo para progressão de dor clinicamente relevante e tempo para deterioração da qualidade de vida relacionada à saúde, exceto para sintomas relacionados a tratamento hormonal, para os quais a enzalutamida reduziu o tempo para deterioração (42)

ESTUDO STRIVE

Penson 2016 (37)

Penson *et al.* 2016 (37), desenvolveram um estudo clínico randomizado, de fase II, multicêntrico, duplo-cego que comparou a enzalutamida com bicalutamida em homens com câncer de próstata resistente à castração não metastático e metastático. Para fins deste dossiê, apenas os dados sobre os pacientes não metastáticos serão considerados.

Os pacientes incluídos foram aqueles com adenocarcinoma de próstata confirmado histologicamente ou citologicamente, com nível sérico de testosterona ≤ 50 ng/dL (1,73 nmol/L) e doença progressiva apesar da terapia de privação androgênica. Foram excluídos aqueles pacientes com progressão da doença enquanto recebiam bicalutamida, que passaram por quimioterapia ou radioterapia para metástase distante, utilizaram corticoides sistêmicos para câncer de próstata e com histórico de convulsões.

Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber enzalutamida (160 mg por dia, na forma de quatro cápsulas com 40 mg cada e mais uma de placebo) + ADT ou bicalutamida (50 mg por dia, na forma de uma cápsula e mais quatro de placebo) + ADT. A randomização foi estratificada pelo estadiamento da doença (M0/N0, M0/N1 ou M1). Os resultados a seguir serão apresentados somente para os pacientes não metastáticos (M0), condizente com o pedido de incorporação deste dossiê.

O desfecho primário foi a SLP. Os desfechos secundários principais foram: tempo para progressão do PSA e resposta do PSA $\geq 50\%$.

No total foram incluídos 396 pacientes (n=198 enzalutamida e n=198 bicalutamida), dos quais 139 pacientes apresentavam doença não metastática resistente à castração (n=70 para enzalutamida e n=69 para bicalutamida).

Entre os pacientes com doença não metastática resistente à castração, a SLP mediana não foi alcançada pelos pacientes do grupo enzalutamida, enquanto os pacientes do grupo bicalutamida apresentaram SLP mediana de 8,6 meses (HR: 0,24 [IC 95%: 0,14-0,42]; $p < 0,001$). O uso de enzalutamida também foi associado a uma redução de 76% no risco de progressão radiográfica ou morte quando comparado ao uso de bicalutamida (HR: 0,24 [IC 95% 0,10-0,56]; $p < 0,001$).

O tempo mediano para progressão do PSA não foi alcançado pelo grupo enzalutamida, mas foi de 11,1 meses para o grupo bicalutamida (HR: 0,18 [IC 95%: 0,10-0,34]; $p < 0,001$). Para a resposta do PSA, o declínio confirmado $\geq 50\%$ e $\geq 90\%$, em relação ao basal, foi significativamente maior para os pacientes tratados com enzalutamida que para aqueles tratados com bicalutamida ($p < 0,001$) - Tabela 8.

Os resultados de evolução do escore FACT-P foram observados apenas para a população geral, sendo a mediana do tempo para declínio do escore global de 8,4 meses com enzalutamida *versus* 8,3 meses com bicalutamida (HR: 0,91; IC 95%: 0,70-1,19; $p = 0,49$).

Dados de segurança também não foram descritos de forma segmentada. De acordo com os resultados, EAs sérios, EAs grau ≥ 3 e EAs que resultaram em óbito foram reportados em taxas similares entre os grupos de tratamento. Entre os EAs mais comuns, os que foram mais frequentemente reportados com enzalutamida incluíram fadiga, dor nas costas, fogachos, quedas, hipertensão, tontura e redução do apetite. Para bicalutamida observou-se em maior proporção: constipação, diarreia, anemia e infecção do trato urinário.

Os autores concluíram que a enzalutamida levou à melhora dos desfechos clínicos em pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração, quando em comparação com a bicalutamida.

Tabela 8. Desfechos de eficácia. Penson, 2016. (37)

Desfecho	Enzalutamida (N=70)		Bicalutamida (N=68)		HR	IC 95%	p
	N/N total (%)	IC 95%	N/N total (%)	IC 95%			
SLP mediana (em meses)	NA	19,4-NA	8,6	8,1-11,1	0,24	0,14-0,42	<0,001
Tempo mediano para progressão do PSA, em meses	NA	NA-NA	11,1	8,4-13,9	0,18	0,10-0,34	<0,001
Resposta do PSA							
Pacientes com ≥1 avaliação do PSA após o basal	66		69				
Declínio confirmado de ≥50% a partir do basal	60/66 (91)		29/69 (42)				<0,001
Declínio confirmado de ≥90% a partir do basal	50/66 (76)		8/69 (12)				<0,001
SLPr mediana (em meses)	NA	NA	NA	14,1-NA	0,24	0,10-0,56	<0,001

NA: não atingida; HR: *hazard ratio*; SLP: sobrevida livre de progressão; SLPr: sobrevida livre de progressão radiográfica; IC: intervalo de confiança; PSA: antígeno prostático específico.

3.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na tabela abaixo:

Tabela 9. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Sobrevida livre de metástase	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de progressão	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo para progressão do PSA	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de resposta do PSA	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo até primeiro uso de terapia antineoplásica subsequente	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida relacionada à saúde	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida global	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

3.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.

Tabela 10. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	Estudo PROSPER (36)	Estudo STRIVE (37)
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos, Austrália, Áustria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, China, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Grécia, Hong-Kong, Itália, Coreia do Sul, Malásia, Holanda, Nova Zelândia, Polônia, Rússia, Singapura, Eslováquia, Espanha, Suécia, Taiwan, Tailândia, Turquia, Ucrânia e Reino Unido.	Estados Unidos.
Desenho	ECR multicêntrico de fase III, controlado por placebo e duplo cego.	ECR multicêntrico de fase II e duplo-cego.
População	Pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração.	Pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração. ¹
Intervenção e comparadores	Enzalutamida (N=933) <i>versus</i> Placebo (N=468)	Enzalutamida (N=70) <i>versus</i> Bicalutamida (N=69)
Desfechos	Primário: SLM; Secundários: tempo para progressão do PSA, tempo até primeiro uso de terapia antineoplásica subsequente, SG, taxa de resposta do PSA, qualidade de vida e segurança.	Primário: SLP; Secundários: tempo para progressão do PSA e resposta do PSA.
Resultados	<p>Eficácia</p> <p><u>SLM:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> O grupo enzalutamida apresentou redução de 71% no risco de progressão radiográfica ou morte na comparação <i>versus</i> placebo (HR: 0,29 [IC 95%: 0,24-0,35]; p < 0,001); <p><u>Tempo para progressão do PSA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> O tempo mediano para progressão do PSA foi significativamente superior para enzalutamida (37,2 meses) que para o placebo (3,9 meses) – HR: 0,07 (IC 95%: 0,05-0,08); p < 0,001; O tempo mediano até o primeiro uso de terapia antineoplásica subsequente foi significativamente superior para enzalutamida (39,6 meses) que para o placebo (17,7 meses) – HR: 0,21 (IC 95%: 0,17-0,26); p < 0,001; <p><u>SG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A SG não foi alcançada por ambos os grupos; <p><u>Taxa de resposta do PSA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A taxa de resposta do PSA (≥ 50%) foi superior no grupo enzalutamida do que no grupo placebo; <p><u>Qualidade de vida:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> O tempo mediano de degradação no FACT-P foi o mesmo para os dois grupos; 	<p>Eficácia</p> <p><u>SLP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> O grupo enzalutamida apresentou redução de 76% no risco de progressão da doença ou morte comparado à bicalutamida (HR: 0,24 [IC 95%: 0,14-0,42]; p < 0,001); O grupo enzalutamida apresentou redução de 76% no risco de progressão radiográfica da doença ou morte comparado à bicalutamida HR: 0,24 [IC 95%: 0,10-0,56]; p < 0,001); <p><u>Tempo para progressão do PSA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> O tempo mediano para progressão do PSA não foi alcançado pelo grupo enzalutamida, mas foi de 11,1 meses para o grupo bicalutamida (HR: 0,18 [IC 95%: 0,10-0,34]; p < 0,001); <p><u>Resposta do PSA de ≥50%:</u></p>

Autor, data	Estudo PROSPER (36)	Estudo STRIVE (37)
	<p>Segurança</p> <ul style="list-style-type: none"> EAs de grau ≥ 3 foram mais frequentes no grupo enzalutamida (31%) que no placebo (23%); A descontinuação por EAs foi mais frequente no grupo da intervenção (9%) que no comparador (6%); <ul style="list-style-type: none"> O evento adverso mais comum no grupo enzalutamida foi a fadiga (33%); Os EAs de interesse especial mais frequentes no grupo enzalutamida que no placebo foram hipertensão (12% <i>versus</i> 5%), eventos cardiovasculares maiores (5% <i>versus</i> 3%) e transtornos mentais (5% <i>versus</i> 2%); Os EAs que levaram a morte mais reportados foram os eventos cardíacos (1% em cada grupo). 	<ul style="list-style-type: none"> O declínio confirmado de $\geq 50\%$ da resposta do PSA foi significativamente superior para o grupo enzalutamida que para o grupo bicalutamida ($p < 0,001$).
Limitações	<p>Por ser uma comparação com placebo, o estudo não permite uma comparação direta com outros medicamentos já utilizados para o tratamento da mesma doença, o que dificulta o posicionamento da enzalutamida dentre os tratamentos disponíveis.</p>	<p>Uma potencial limitação do estudo foi a exclusão dos pacientes previamente tratados com bicalutamida. O desenho deste estudo também não permitiu comparar a sobrevida global dos pacientes tratados com enzalutamida e bicalutamida. Não há dados de segurança exclusivos para pacientes sem metástase.</p>
Nível de evidência/ Grau de recomendação	1B/A	1B/A

ECR: estudo clínico randomizado; SLM: sobrevida livre de metástase; SLP: sobrevida livre de progressão; SLPr: sobrevida livre de progressão radiográfica; SG: sobrevida global; EAs: eventos adversos; IC: intervalo de confiança; HR: *hazard ratio*; PSA: antígeno prostático específico - *Prostate-Specific Antigen*. ¹Este estudo avaliou pacientes com metástase e sem metástases. Entretanto, apenas os resultados relativos ao último grupo serão discriminados aqui.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de XTANDI® (enzalutamida) em pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração foi avaliado por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos dois estudos nesta revisão para avaliação, ambos ECR.

O estudo PROSPER (36) mostrou que o tratamento com enzalutamida no câncer de próstata não metastático resistente à castração é capaz de atrasar significativamente o desenvolvimento de metástases, o tempo até o primeiro uso de terapia antineoplásica subsequente e o tempo até progressão do PSA quando comparado ao placebo. Ao adiar a ocorrência de metástases, a enzalutamida contribui para um melhor prognóstico da doença, uma vez que a ocorrência de metástases piora qualidade de vida, está associada a eventos relacionados ao esqueleto, dor e piora desfechos de sobrevida. O perfil de segurança foi consistente com o já estabelecido para a enzalutamida.

Já o estudo STRIVE (37), mostrou a superioridade da enzalutamida frente à bicalutamida para a SLP, tempo de resposta do PSA e resposta do PSA. Os dados de segurança indicaram que enzalutamida e bicalutamida foram bem tolerados, com os dados de enzalutamida semelhantes aos previamente reportados em estudos com doença metastática.

Dessa forma, conclui-se que o uso de XTANDI® (enzalutamida) pode ser considerado para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração, sendo uma opção terapêutica eficaz e segura.

5. REFERÊNCIAS

1. Mustafa M, Salih A, Illzam E, Sharifa A, Suleiman M, Hussain S. Prostate Cancer: Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis. IOSR J Dent Med Sci Ver II [Internet]. 2016;15(6):2279–861. Available from: www.iosrjournals.org
2. Bashir MN. Epidemiology of Prostate Cancer. Asian Pac J Cancer Prev [Internet]. 2015;16(13):5137–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26225642>
3. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Prevenção [Internet]. 2016. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata/prevencao>
4. Stanford JL, Ostrander EA. Familial prostate cancer. Epidemiol Rev [Internet]. 2001;23(1):19–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588848>
5. GLOBOCAN. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
6. Tourinho-Barbosa RR, Pompeo ACL, Glina S. Prostate cancer in Brazil and Latin America: epidemiology and screening. Int braz j urol [Internet]. 2016 Dec;42(6):1081–90. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-55382016000601081&lng=en&tlng=en
7. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
8. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse S, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. 2014.
9. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2018. 130 p.
10. Liede A, Arellano J, Hechmati G, Bennett B, Wong S. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). J Clin Oncol [Internet]. 2013 May 20;31(15_suppl):e16052–e16052. Available from: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e16052

11. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Sintomas [Internet]. 2016. Available from: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata/sintomas>
12. James N. Clinical Features and Diagnosis of Prostate Cancer. In: Primer on Prostate Cancer [Internet]. Tarporley: Springer Healthcare Ltd.; 2014. p. 5–15. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-907673-82-5_2
13. Leonel Almeida P, Jorge Pereira B. Local Treatment of Metastatic Prostate Cancer: What is the Evidence So Far? Prostate Cancer [Internet]. 2018;2018:2654572. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29755791>
14. Saad F, Pouliot F, Danielson B, Catton C, Kapoor A. Symptom assessment to guide treatment selection and determine progression in metastatic castration-resistant prostate cancer: Expert opinion and review of the evidence. Can Urol Assoc J [Internet]. 2018 May 14; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29787376>
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Prostate Cancer - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 3.2018. 2018.
16. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2015 Sep;26(suppl 5):v69–77. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdv222>
17. Parker C, Gillessen S, Horwich A. ESMO- eUpdate – Prostate Cancer Algorithms [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 7]. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate/eUpdate-Treatment-Algorithms>
18. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 498, de 11 de maio de 2016: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
19. Hong JH, Kim IY. Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. Korean J Urol. 2014 Mar;55(3):153–60.
20. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract. 2011 Nov;65(11):1180–92.

21. Tombal B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012 Sep;23 Suppl 1:x251-8.
22. Cancian M, Renzulli JF. Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Modern Perspective. *Urology* [Internet]. 2018 Jun;116:13–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S009042951830044X>
23. Roth AJ, Weinberger MI, Nelson CJ. Prostate cancer: psychosocial implications and management. *Future Oncol* [Internet]. 2008 Aug;4(4):561–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18684066>
24. Lehto U-S, Tenhola H, Taari K, Aromaa A. Patients' perceptions of the negative effects following different prostate cancer treatments and the impact on psychological well-being: a nationwide survey. *Br J Cancer* [Internet]. 2017 Feb 21;116:864. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2017.30>
25. Tomaszewski EL, Moise P, Krupnick RN, Downing J, Meyer M, Naidoo S, et al. Symptoms and Impacts in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Qualitative Study Findings. *Patient - Patient-Centered Outcomes Res* [Internet]. 2017 Oct 11;10(5):567–78. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40271-017-0227-y>
26. Pishgar F, Ebrahimi H, Saeedi Moghaddam S, Fitzmaurice C, Amini E. Global, Regional and National Burden of Prostate Cancer, 1990 to 2015: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *J Urol* [Internet]. 2018 May;199(5):1224–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022534717778834>
27. Stokes ME, Ishak J, Proskorovsky I, Black LK, Huang Y. Lifetime economic burden of prostate cancer. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2011 Dec 28;11(1):349. Available from: <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6963-11-349>
28. Morote J, Cozar JM, Duran I, Gomez Veiga F, Leon L, Maroto P, et al. Cost Assessment of Metastatic and Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patient-Management in Spain. *Value Heal* [Internet]. 2013;16(7):A405. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301513023814>
29. Roehrborn CG, Black LK. The economic burden of prostate cancer. *BJU Int* [Internet]. 2011 Sep;108(6):806–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1464-410X.2011.10365.x>

30. Hagiwara M, Oglesby A, Chung K, Zilber S, Delea TE. Receiving Hormonal Therapy. 2011;508–15.
31. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Parecer Técnico nº 27/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
32. Sasse AD, Wiermann EG, Herchenhorn D, Bastos DA, Schutz FA, Maluf FC, et al. First brazilian consensus of advanced prostate cancer: recommendations for clinical practice. *Int braz j urol* [Internet]. 2017 Jun;43(3):407–15. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-55382017000300407&lng=en&tlng=en
33. Virgo KS, Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Rumble RB, Carducci MA, et al. Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naïve, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Jun 10;35(17):1952–64. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.72.8030>
34. Cookson MS, Lowrance WT, Murad MH, Kibel AS, American Urological Association. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment. *J Urol* [Internet]. 2015 Feb;193(2):491–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444753>
35. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2012 Jan 7;379(9810):39–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22093187>
36. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(26):2465–74. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1800536>
37. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: The STRIVE trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(18):2098–106.
38. Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de medicamentos Ltda. Xtandi (Enzalutamida) [Bula]. 2018.
39. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves enzalutamide for

- castration-resistant prostate cancer [Internet]. 2018 [cited 2018 Feb 7]. Available from:
<https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm613543.htm>
40. Rodriguez-Vida A, Galazi M, Rudman S, Chowdhury S, Sternberg C. Enzalutamide for the treatment of prostate cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:3325–39.
 41. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
 42. Tombal B, Saad F, Penson D, Hussain M, Sternberg CN, Morlock R, et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Apr;20(4):556-569. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30898-2. Epub 2019 Feb 12.
 43. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
 44. Attard G, Saad F, TOMBAL BF, Hussain M, Sternberg CN, Phung D, et al. Association between health-related quality of life (HRQoL) and clinical outcomes in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC): Results from the PROSPER study. *J Clin Oncol.* 2018 May 20;36(15_suppl):5043.
 45. Attard G, Saad F, TOMBAL BF, Hussain M, Sternberg CN, Phung D, et al. Health-related quality of life (HRQoL) deterioration and pain progression in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC): Results from the PROSPER study. *J Clin Oncol.* 2018 May 20;36(15_suppl):5010.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 3. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (41)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Estudo PROSPER	Estudo STRIVE
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim	(X) Sim
	() Não	() Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim	(X) Sim
	() Não	() Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	(X) Sim	(X) Sim
	() Não	() Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(X) Sim	(X) Sim
	() Não	() Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim	(X) Sim
	() Não	() Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim	(X) Sim
	() Não	() Não
	() Sem informações que permitam avaliação	() Sem informações que permitam avaliação

Parâmetros	Estudo PROSPER	Estudo STRIVE
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Não informado	Enzalutamida: 5,6% Bicalutamida: 3,0%
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	<input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica	<input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica

ND: não disponível; Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (43)

ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

	Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1.	Attard <i>et al.</i> ,	2018	(44)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (41)
2.	Attard <i>et al.</i> ,	2018	(44)	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (41)

