



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



Abiraterona para câncer de próstata metastático

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	3
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	4
Critérios de inclusão e de seleção -----	4
Definição das estratégias e realização das buscas -----	4
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	5
Síntese dos resultados -----	6
Conclusão -----	7
Referências -----	7
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	8
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	8
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	8

Resumo Executivo

Tecnologia

Abiraterona é um inibidor da biossíntese de androgênios. Especificamente, abiraterona inibe seletivamente a enzima CYP17. Essa enzima é expressa nos tecidos testicular, suprarrenal e do tumor prostático e é necessária para a biossíntese de andrógenos nesses tecidos. Abiraterona inibe a produção total de precursores da testosterona. No caso do carcinoma prostático que é sensível aos andrógenos, este responde ao tratamento que diminui os níveis de andrógenos.

Indicação

A abiraterona é indicada para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, que se refere a um estágio avançado da doença, representado por uma progressão em pacientes previamente submetidos à castração química ou cirúrgica, visando à supressão hormonal.

Pergunta

A abiraterona é eficaz para o tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração?

Métodos

Para responder à pergunta PICO, realizamos buscas em duas bases de dados eletrônicas, Pubmed e NICE Evidence, seguindo estratégias de buscas predefinidas. A revisão sistemática selecionada foi avaliada quanto a sua qualidade metodológica conforme critérios da ferramenta AMSTAR.

Resultados

A partir da estratégia de busca, foram identificadas 65 referências, das quais foram selecionadas sete revisões sistemáticas para leitura do texto completo. Ao final da análise, após exclusão de publicações mais antigas, as quais não incluem todos os ensaios clínicos disponíveis, a revisão sistemática mais recente foi incluída.

Conclusão

A abiraterona, em associação à terapia de privação de andrógenos, demonstra benefícios em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão para pacientes com câncer de próstata metastático resistentes à castração, comparada à terapia de privação de andrógenos sozinha. Nesse contexto, recomendamos: identificar o possível lugar da abiraterona no algoritmo de tratamento, visto que se trata de pacientes resistentes / refratários, com poucas opções terapêuticas; e considerar outros critérios, como custo, custo-efetividade e impacto orçamentário, na hora da tomada de decisão.

Contexto

Registro da tecnologia na Anvisa

Abiraterona é um inibidor da biossíntese de androgênios. Especificamente, abiraterona inibe seletivamente a enzima CYP17. Essa enzima é expressa nos tecidos testicular, suprarrenal e do tumor prostático e é necessária para a biossíntese de androgênios nestes tecidos. Abiraterona inibe a produção total de precursores da testosterona. No caso do carcinoma prostático que é sensível aos andrógenos, este responde ao tratamento que diminui os níveis de andrógenos. Os tratamentos de privação de andrógenos (castração química) diminuem a produção de androgênio nos testículos, mas não afetam a produção de andrógenos pelas suprarrenais ou no tumor. Logo, o tratamento com abiraterona pretende diminuir a testosterona sérica para níveis não detectáveis¹.

O medicamento acetato de abiraterona, em combinação com prednisona ou prednisolona, é indicado para¹:

Tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, após falha à terapia de privação androgênica.

Tratamento de pacientes com câncer de próstata avançado metastático resistente à castração e que receberam quimioterapia prévia com docetaxel.

O câncer de próstata exibe alta prevalência, e está em quarto lugar entre os mais prevalentes no mundo e, entre os homens, em segundo lugar². Apesar de ser um câncer de bom prognóstico e alto potencial de cura nas fases iniciais, um percentual dos pacientes (30%-40%) serão reincidentes ou metastáticos³. Nesse sentido, o câncer de próstata resistente à castração refere-se a um estágio avançado da doença, representado por uma progressão em pacientes previamente submetidos à castração química ou cirúrgica, visando à supressão hormonal. Clinicamente, varia desde a elevação assintomática do PSA (antígeno prostático específico) até desenvolvimento de lesões metastáticas difusas, com importante debilidade clínica. Aproximadamente 84% dos pacientes apresentam metástases ósseas nessa fase da doença e 33% desenvolvem metástases hematogênicas³.

Estágio de incorporação ao SUS

A abiraterona ainda não foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC, e não está disponível no SUS até o momento.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Atualmente, não existem diretrizes de tratamento ou protocolos clínicos para câncer de próstata metastático no Sistema Único de Saúde (SUS).

Pergunta

A abiraterona é eficaz para o tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração?

P: Pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração

I: Abiraterona

C: Tratamentos disponíveis no SUS (quimioterapia convencional, melhor tratamento de suporte)

O: Eficácia (sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta)

S: Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para essa revisão rápida foram revisões sistemáticas ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia da utilização da abiraterona para tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração, com relação à sobrevida global, sobrevida livre de progressão e toxicidade.

Definição da estratégia e realização das buscas

Foi realizada busca nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence, em 7 de dezembro de 2017. As estratégias de busca utilizadas foram baseadas nos termos do acrônimo PICOS. As estratégias são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Base de dados	Estratégias de busca	Identificados
Pubmed	("AbirateroneAcetate"[Mesh]OR"abiraterone"[Supplementary Concept]) AND ("Prostatic Neoplasms"[Mesh] OR "Prostate cancer, familial"[Supplementary Concept] OR "Prostate Cancer, Hereditary, 7"[Supplementary Concept]) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])	31
NICE Evidence Search	Abiraterone AND (Prostatic Neoplasms OR Prostate cancer)	34

^a Filtro para últimos 10 anos

^b Filtro para *Systematic Reviews e Health Technology Assessments*

Seleção das evidências

Foram identificadas 65 referências com a estratégia de busca descrita. Destas, foram selecionadas quatro revisões sistemáticas^{4,5,6,7} para leitura do texto completo. Ao final da análise, após exclusão de publicações mais antigas, as quais não incluem todos os ensaios clínicos disponíveis, a revisão sistemática mais recente⁴ foi incluída.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica da revisão sistemática selecionada foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)⁸ e está apresentada na Tabela 3.

Evidências

As características e as evidências da revisão sistemática incluída estão presentes na Tabela 2.

Tabela 2. Características do estudo incluído

Estudo	Rydzewska <i>et al.</i> , 2017 ⁴
Objetivo	Avaliar os efeitos da adição de acetato de abiraterona mais prednisona ou prednisolona (AAP) à terapia de privação de andrógenos (ADT). A revisão foi iniciada antes dos ensaios clínicos terem sido relatados.
Métodos	Revisão sistemática com metanálise. Comparação: AAP mais ADT <i>versus</i> ADT. Desfechos analisados: Sobrevida global, sobrevida livre de progressão (PFS) clínica / radiológica e toxicidade. Ensaio incluídos: PEACE-1 (NCT01957436, ainda recrutando), LATITUDE (NCT01715285) e STAMPEDE (NCT00268476).

Continua

Conclusão

Estudo	Rydzewska <i>et al.</i> , 2017 ⁴
Conclusões	<p>A associação AAP mais ADT alcançou redução significativa de 38% no risco de morte (HR 0,62; IC95% 0,53; 0,71), que se traduz em 14% de melhora absoluta na sobrevida global em 3 anos.</p> <p>Houve algumas diferenças nas definições de sobrevida livre de progressão utilizadas nos estudos, no entanto, foi observada redução significativa de 55% no risco de PFS clínica / radiológica com a associação (HR 0,45; IC95% 0,40; 0,51), que se traduz em uma melhora absoluta de 28% em 3 anos.</p> <p>Houve mais toxicidades agudas cardíacas, vasculares e hepáticas de grau III e IV com AAP mais ADT, sem aumento da mortalidade derivada dos eventos adversos.</p>
Limitações	Não apresentou descrição dos estudos excluídos.
Evidência	9

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidências da revisões sistemáticas incluída

Estudo	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Rydzewska <i>et al.</i> , 2017 ⁴	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	9

Legenda: N: Não; S: Sim. # Sim: número de Sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Síntese dos resultados

As evidências científicas sobre a eficácia da abiraterona para o tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração se baseiam em três ensaios clínicos fase 3, com baixo risco de viés. Além destes, inúmeras revisões sistemáticas foram publicadas sobre o tema, a maioria delas como parte de processos de avaliação de tecnologias em saúde de agências internacionais. A revisão sistemática de Rydzewska e col. é a revisão mais recente e reporta que a associação de abiraterona e corticosteroides (prednisona ou prednisolona) alcançou redução significativa de 38% no risco de morte (HR 0,62; IC95% 0,53; 0,71). No entanto, não reporta a real magnitude de sobrevida global mediana ganha com a utilização da associação. Com relação à sobrevida global, os resultados da metanálise incluíram 2.201 indivíduos em dois ensaios. A mediana de sobrevida global no estudo LATITUDE (*follow-up* mediano 30 meses) foi 34,7 meses no braço da terapia de privação de andrógenos, o que não foi observado no braço abiraterona. No estudo STAMPEDE (*follow-up* mediano 41 meses), a sobrevida global mediana foi de 48 meses no braço da terapia de privação de andrógenos, porém, ainda não foi observado no braço abiraterona.

Conclusão

A abiraterona, em associação à terapia de privação de andrógenos, demonstra benefícios em termos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão para pacientes com câncer de próstata metastático resistentes à castração, comparada à terapia de privação de andrógenos sozinha. Nesse contexto, recomendamos:

- identificar o possível lugar da abiraterona no algoritmo de tratamento, visto que se trata de pacientes resistentes / refratários, com poucas opções terapêuticas; e
- considerar outros critérios, como custo, custo-efetividade e impacto orçamentário, na hora da tomada de decisão.

Referências

1. Bula da abiraterona. Janssen. Bula oficial aprovada pela -Anvisa para profissionais de saúde. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6749052013&pIdAnexo=1743660. Acessado em: 22/12/2017.
2. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>. Acessado em: 28/12/2017.
3. Sadi MV, Ferreira U, Clark O, Botrel TE, dos Reis RB, Pompeo AC, Bretas FF. Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (COBEU). Câncer da próstata resistente à castração (CPRC). 2011. ISSN: 1981-0903. Disponível em: <http://www.evidencias.com.br/pdf/publicacoes/f56b0ec7134c196ba1a19df8d508b2a0.pdf>. Acessado em: 28/12/2017.
4. Ryzewska LHM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, Mason MD, Miladinovic B, James ND, Parmar MKB, Spears MR, Sweeney CJ, Sydes MR, Tran N, Tierney JF; STOPCaP Abiraterone Collaborators. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017 Oct;84:88-101.
5. Yi R, Chen B, Duan P, Zheng C, Shen H, Liu Q, Yuan C, Ou W, Zhou Z. Sipuleucel-T and Androgen Receptor-Directed Therapy for Castration-Resistant Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *J Immunol Res*. 2016;2016:4543861.
6. Perletti G, Monti E, Marras E, Cleves A, Magri V, Trinchieri A, Rennie PS. Efficacy and safety of second-line agents for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. A systematic review and meta-analysis. *Arch Ital Urol Androl*. 2015 Jul 7;87(2):121-9.
7. Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, Xia J, Li B. Abiraterone for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(3):1313-20.
8. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA, Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct 31;62(10):1013-20.

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Fernanda de Oliveira Laranjeira

Doutora em Ciências da Saúde

Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Farmácia

Email: flaranjeira.oliveira@gmail.com

Telefone: 61 99637-4225

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

▶ [Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado](#)