

# PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

## ABIRATERONA PARA CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO

Tereza Setsuko Toma

Andréia de Fátima Nascimento

Sonia Isoyama Venancio

Patricia Nieri Martins



**INSTITUTO DE SAÚDE**  
**CENTRO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE PARA O SUS-SP**  
**PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO**

**Título:**

ABIRATERONA PARA CÂNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO

**Local e data:**

São Paulo, dezembro de 2014

**Órgão financiador:**

Ministério da Saúde, Edital REBRATS/HAOC 01/2013.

**Autores:**

Tereza Setsuko Toma, médica, coordenadora técnica do parecer, Instituto de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

Andréia de Fátima Nascimento, médica, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Sonia Isoyama Venâncio, médica, Instituto de Saúde

Patricia Nieri Martins, cirurgiã dentista, Instituto de Saúde

**Revisor:**

Tiago da Veiga Pereira, farmacêutico, coordenador da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação – CIP

Biblioteca. Centro de Apoio Técnico–Científico. Instituto de Saúde

Abiraterona para câncer de próstata resistente à castração: parecer técnico científico/ Tereza Setsuko Toma. Andréia de Fátima Nascimento, Sonia Isoyama Venâncio, Patricia Nieri Martins. São Paulo: Instituto de Saúde: 2015. 33p.

1. Neoplasias da Próstata/quimioter 2. Antagonistas de Androgênios/uso terap 3. Antineoplásicos/uso terap I. Toma, Tereza Setsuko. II. Nascimento, Andréia de Fátima. III. Venâncio Sonia Isoyama. IV. Martins, Patricia Nieri

**Apoio:**

Valéria de Vilhena Lombardi, bibliotecária, Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Potenciais conflitos de interesse:**

Os autores declaram não haver conflitos de interesse que possam interferir na realização deste parecer.

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Acetato de abiraterona.

**Indicação:** Tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração.

**Caracterização da tecnologia:** O acetato de abiraterona é um inibidor seletivo da biossíntese de andrógeno. É utilizado por via oral, associado à prednisona ou prednisolona para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração em homens adultos.

**Pergunta:** A pergunta de investigação, por meio do método PICO foi assim definida: P= população de interesse (homens com câncer de próstata metastático resistente à castração); I= intervenção ou tecnologia (acetato de abiraterona associado à prednisona ou prednisolona); C= comparador (placebo ou tratamento padrão após quimioterapia com docetaxel); O= *outcome* ou desfecho (sobrevida global, sobrevida livre de progressão radiológica, sobrevida livre de progressão do PSA, taxa de resposta do PSA e eventos adversos).

**Busca e análise de evidências científicas:** A busca de artigos foi realizada em 20 e 26 de março de 2014, utilizando-se os termos “*prostatic neoplasms and abiraterone*”, nas seguintes bases de dados: The Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CRD – Center for Reviews and Dissemination e LILACS. A seleção limitou-se a revisões sistemáticas publicadas em inglês, espanhol e português. Qualidade e rigor metodológico dos estudos selecionados foram avaliados por meio do instrumento AMSTAR, e a extração dos dados de cada estudo foi realizada por dois pesquisadores de forma independente.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Na análise foram consideradas apenas quatro revisões sistemáticas (AMSTAR: rigor metodológico moderado). Os resultados desses estudos favoreceram a abiraterona, quando comparada a prednisona apenas, com relação a sobrevida global, sobrevida livre de progressão radiológica e tempo de progressão do PSA. Comparado ao grupo controle, conclui-se que é necessário tratar 10 pacientes com abiraterona para que 1 paciente a mais sobreviva além do período de 12 meses. A ocorrência de eventos adversos foi semelhante para ambos os grupos, no entanto no grupo tratado com abiraterona houve aumento no risco de distúrbios cardíacos importantes, além daqueles relacionados à elevação dos níveis de mineralocorticoides, retenção de fluidos, edema e ocorrência de hipocalcemia. Calculou-se que 38 pacientes precisam ser tratados com abiraterona para que 1 paciente venha a desenvolver alguma desordem cardiovascular; comparado ao placebo/prednisona, a adoção da abiraterona causa um excesso de 26 pacientes com alguma desordem cardiovascular a cada 1000 pacientes tratados.

**Recomendação:** Por meio da ferramenta GRADE, observou-se que a qualidade da evidência dos estudos analisados é alta com relação ao desfecho sobrevida global e moderada para sobrevida livre de progressão radiológica, tempo para progressão do PSA e taxa de resposta do PSA. De outro lado, a qualidade da evidência é moderada para todos os eventos adversos considerados. Dessa forma, pode-se recomendar o uso de abiraterona combinado com prednisona como tratamento de segunda linha para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, antes ou após o uso de docetaxel ou outra medicação antiandrogênica e ECOG menor ou igual a 2. No entanto, devem-se levar em consideração os eventos adversos graves provocados pela abiraterona.

- Recomendação forte a favor da tecnologia
- Recomendação fraca a favor da tecnologia
- Recomendação fraca contra a tecnologia
- Recomendação forte contra a tecnologia

## PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

### INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é o segundo tipo de câncer mais frequente em homens. Em 2012, estimou-se a ocorrência de 60.180 casos novos de câncer da próstata no país, correspondendo a um risco de 62 casos novos a cada 100 mil homens. A incidência estimada de câncer de próstata entre homens brasileiros é variável, sendo maior nas regiões sudeste (78/100 mil), Centro-oeste (75/100 mil) e Sul (68/100 mil) em relação às regiões nordeste (43/100 mil) e Norte (30/100 mil)<sup>1</sup>.

O único fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento do câncer da próstata é a idade. Aproximadamente 62% dos casos de câncer da próstata diagnosticados no mundo referem-se a homens com 65 anos ou mais. Raça/etnia, histórico familiar, tipo de dieta e síndrome metabólica também têm sido relacionados à etiologia da doença. O câncer da próstata é aproximadamente 1,6 vezes mais comum em homens negros do que em homens brancos<sup>1</sup>.

Os estádios do tumor de próstata são apresentados abaixo, segundo o Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos. A avaliação para classificação em categorias T, N e M envolve os seguintes procedimentos: exame físico, diagnóstico por imagem, endoscopia, biópsia e exames bioquímicos (categorias T), exame físico e diagnóstico por imagem (categorias N), exame físico, diagnóstico por imagem, investigação do esqueleto e exames bioquímicos (categorias M)<sup>2,3</sup>.

<b>T - Tumor Primário</b>	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
T1	Tumor não diagnosticado clinicamente, não palpável ou 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 (p.ex., devido a PSA elevado)
T2	Tumor confinado à próstata
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
T3a	Extensão extracapsular (uni- ou bilateral)
T3b	Tumor que invade vesícula(s) seminal(ais)
T4	Tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais: colo vesical, esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus, ou

parede pélvica	
<b>N - Linfonodos Regionais</b>	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional
N1	Metástase em linfonodo regional
<b>M - Metástase à Distância</b>	
MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástase à distância
M1a	Linfonodo(s) não regional(ais)
M1b	Ossos(s)
M1c	Outra(s) localização(ões)

O câncer de próstata pode ser considerado de bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente.

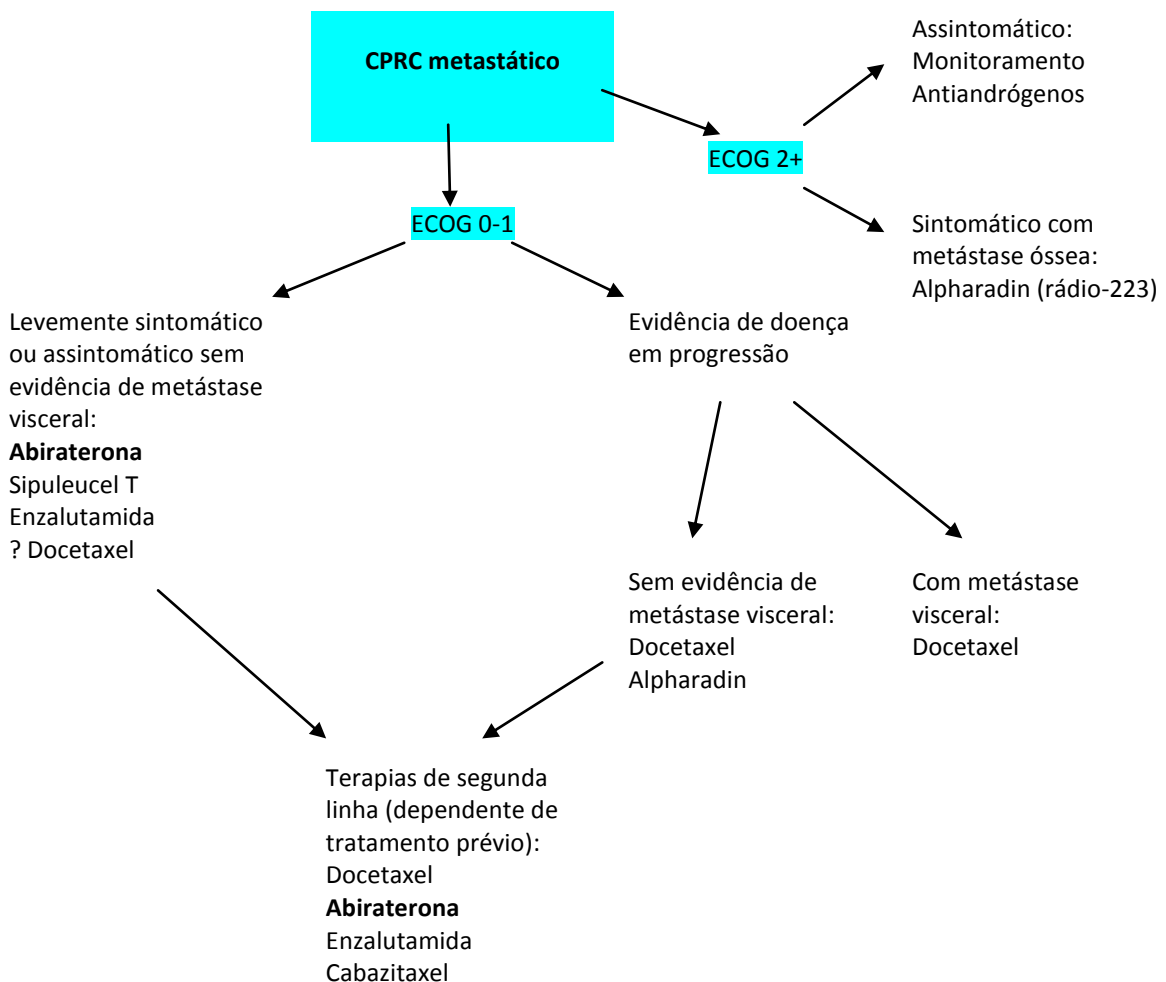
O tratamento deve ser individualizado, levando-se em conta idade do paciente, estadiamento do tumor, grau histológico, tamanho da próstata, comorbidades, expectativa de vida, anseios do paciente e recursos técnicos disponíveis. Dentre as opções para o tratamento da doença localizada (T1-T2) incluem-se a cirurgia radical, a radioterapia e a observação vigilante. Na doença localmente avançada (T3-T4) o tratamento monoterápico geralmente é ineficaz. As melhores opções de tratamento incluem uma combinação de bloqueio hormonal e cirurgia radical ou radioterapia externa, ou cirurgia radical seguida de radioterapia. Na doença metastática o tratamento está baseado na supressão androgênica: orquiectomia bilateral (tratamento padrão-ouro); análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH); estrógenos; antiandrógenos puros ou mistos (flutamida, nilutamida, bicalutamida, ciproterona)<sup>4</sup>.

Há um tipo de câncer de próstata independente de andrógeno, conhecido como câncer de próstata resistente à castração (CPRC), cujo avanço no conhecimento levou nos últimos anos ao desenvolvimento de dois novos compostos: acetato de abiraterona e enzalutamida<sup>3</sup>.

O acetato de abiraterona é um inibidor seletivo da biossíntese de andrógeno, que bloqueia o citocromo P17 (uma enzima envolvida na produção de testosterona), interrompendo, assim, sua síntese em glândulas suprarrenais, tecido da próstata e tumor da próstata. É utilizado por via oral, associado à prednisona ou prednisolona para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração em homens adultos<sup>3</sup>. O *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de acetato de abiraterona para pacientes previamente tratados com um regime de docetaxel, em

abril de 2011, e para pacientes antes de receber a quimioterapia, em dezembro de 2012<sup>5</sup>.

No fluxograma abaixo são apresentadas as opções terapêuticas e possibilidades de uso da abiraterona<sup>3</sup>. A escala do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) é utilizada para classificar os pacientes de acordo com sua capacidade de realizar atividades físicas. ECOG 0 indica que o paciente está totalmente ativo e capaz de realizar sem restrições todas as atividades prévias à doença; ECOG 1 indica que o paciente tem restrição quanto a atividade física extenuante, mas deambula e é capaz de realizar trabalho de natureza leve ou sedentária, como tarefas domésticas leves ou trabalho de escritório; ECOG 2 indica que o paciente deambula e apresenta mais de 50% de horas de vigília e é capaz de realizar autocuidado, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho<sup>6</sup>.



De acordo com a bula aprovada pela ANVISA em 2012, o acetato de abiraterona (nome comercial ZYTIGA<sup>TM</sup>), em combinação com prednisona ou prednisolona, é indicado para o tratamento de CPRC em duas situações: 1. Pacientes assintomáticos ou



levemente sintomáticos, após falha da terapia de privação androgênica; 2. Pacientes que receberam quimioterapia prévia com docetaxel<sup>†</sup>.

A Portaria nº 421, de 25 de agosto de 2010, emitida pela Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde<sup>7</sup>, é a mais recente acerca de autorização de quimioterapia/hormonioterapia para o tratamento de adenocarcinoma de próstata. Portanto, sua publicação é anterior à aprovação de registro do acetato de abiraterona pela ANVISA.

No estado de São Paulo, segundo informação da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde<sup>‡</sup>, de janeiro a outubro de 2013, a Secretaria de Estado da Saúde gastou R\$ 2.278.708,00 com abiraterona para atender 66 pacientes (ações judiciais) e R\$ 400.765,20 para atender 10 pacientes por solicitação administrativa (mecanismo instituído pela SES-SP para dispensação de medicamentos não contemplados no componente especializado da Assistência Farmacêutica, mediante relatório médico).

Justifica-se, portanto, um estudo que possa subsidiar a tomada de decisão quanto a incorporar ou não esta nova tecnologia no SUS.

## OBJETIVO

Avaliar eficácia e segurança do uso de abiraterona como fármaco de segunda linha no tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração (CPRC).

## MATERIAL E MÉTODOS

### Critério dos estudos elegíveis

Os critérios para elegibilidade dos estudos foram: revisão sistemática com ou sem meta-análise, informes de ATS, *guidelines* elaborados com base em revisão sistemática, publicados nos idiomas inglês, espanhol e português, e com possibilidade de responder à pergunta de investigação.

### Características dos participantes

A pergunta de investigação, por meio do método PICO (P= população de interesse; I= intervenção, tecnologia de interesse; C= comparador, tecnologias padrão ou placebo; O= *outcome*, desfecho) foi assim definida:

---

<sup>†</sup> Bula aprovada pela Anvisa em 11/05/2012, para frasco contendo 120 comprimidos de 250 mg. <http://www.janssen-cilag.com.br/bulas/zytiga%E2%84%A2>

<sup>‡</sup> Informação recebida por Tereza S. Toma por e-mail em 18/11/2013.

- P – homens com câncer de próstata metastático resistente à castração;
- I – acetato de abiraterona associado à prednisona ou prednisolona;
- C – placebo ou tratamento padrão após quimioterapia com docetaxel;
- O – sobrevida global, sobrevida livre de progressão radiológica, sobrevida livre de progressão do PSA, taxa de resposta do PSA e eventos adversos.

### **Características dos desfechos**

O desfecho primário é sobrevida global, mas os estudos também costumam analisar sobrevida livre de progressão radiológica, sobrevida livre de progressão do PSA e taxa de resposta do PSA. Outros desfechos a considerar são os eventos adversos e qualidade de vida.

### **Prospecção dos estudos**

A busca de artigos foi realizada em 20 e 26 de março de 2014, utilizando-se os termos MeSH “*prostatic neoplasms and abiraterone*”, nas seguintes bases de dados: The Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CRD – Center for Reviews and Dissemination e LILACS (Quadro 1).

As etapas de busca e seleção dos estudos foram realizadas independentemente por dois pesquisadores e as diferenças de opinião decididas por consenso.

Após a exclusão de artigos repetidos, outros foram excluídos por não atenderem ao PICO.

O processo de seleção de artigos foi realizado inicialmente pelos títulos e resumos, seguido de leitura do texto completo quando necessário.

### **Extração e manejo dos dados**

Cada artigo selecionado foi avaliado dois pesquisadores, de forma independente, e as diferenças de opinião decididas por consenso.

A qualidade e rigor metodológico dos estudos selecionados foram avaliados por meio do instrumento AMSTAR.<sup>8</sup>

## **RESULTADOS**

A estratégia de busca identificou 65 artigos, dos quais 13 eram repetidos, 3 eram publicações em alemão e 41 não atendiam ao PICO. Um *guideline*, identificado no

acesso ao site da *European Association of Urology* (Mottet et al, 2014)<sup>3</sup>, foi incluído posteriormente (Figura 1).

Desta forma, nove artigos foram analisados, dos quais seis revisões sistemáticas (Sonpavde et al, 2011; Beckett et al, 2012; Iacovelli et al, 2013; Seal et al, 2013; Loblaw et al, 2013; Zhou et al, 2014)<sup>9-13,5</sup>, um informe de ATS (Samson et al, 2013)<sup>14</sup>, e dois *guidelines* com revisão sistemática (Cookson et al, 2013; Mottet et al, 2014)<sup>15,3</sup>.

O rigor metodológico desses estudos, avaliado pelo instrumento AMSTAR apresentou o seguinte resultado: cinco de baixa qualidade (escore 0 a 4) e quatro de qualidade moderada (escore 5 a 8)<sup>8</sup>. Os detalhes da avaliação de qualidade podem ser observados no Quadro 2.

Apenas os resultados das revisões de qualidade moderada foram considerados para análise e são discutidos no subitem Estudos Secundários. No Quadro 3 são apresentadas as informações adicionais destes estudos.

Dois ensaios clínicos sobre abiraterona relevantes são citados nas revisões analisadas (Fizazi et al, 2012; Ryan et al, 2013)<sup>16,17</sup>, e um resumo deles é apresentado no subitem Estudos Primários a título de detalhamento das informações. O artigo de De Bono et al também é bastante citado nas revisões e *guidelines*, tratando-se de uma análise interina do mesmo ensaio de Fizazi et al.

## ESTUDOS PRIMÁRIOS

### **De Bono et al (2011)<sup>6</sup>**

Neste ensaio clínico, 1.195 pacientes que previamente haviam sido tratados com docetaxel foram randomizados para receber 5 mg de prednisona duas vezes por dia, combinado com 1g de acetato de abiraterona (797 pacientes) ou placebo (398 pacientes). Realizado com apoio de *Ortho Biotech Oncology Research and Development*, recebeu financiamento de *Medical Research Council of the United Kingdom, Experimental Cancer Medical Centre, National Institute for Health Research, Biomedical Research Centre e Prostate Cancer Foundation*.

Os pacientes, recrutados de 147 locais em 13 países, de maio 2008 a julho 2009, foram estratificados pelo escore de desempenho ECOG (0-1 versus 2), grau de dor pelo *Brief Pain Inventory-Short Form* (escala de 0 a 10), número de regimes anteriores de quimioterapia (1 versus 2) e tipo de evidência de progressão da doença (PSA ou radiografia). Excluíram-se pacientes com níveis anormais de aminotransferase, doença grave não maligna concomitante, hepatite viral ativa ou sintomática, doença hepática crônica, hipertensão não controlada, história de disfunção pituitária ou adrenal, doença cardíaca clinicamente significativa, terapia prévia com cetoconazol.

O desfecho primário analisado foi sobrevida global. Os desfechos secundários foram tempo de progressão para antígeno prostático específico (elevação do nível de PSA), sobrevida livre de progressão de acordo com achados radiológicos, e taxa de resposta de PSA.

### **Fizazi et al (2012)<sup>16</sup>**

Neste estudo, que contou com financiamento de *Janssen Research & Development*, são apresentados os resultados da análise final do ensaio de De Bono *et al*, a um tempo médio de seguimento de 20,2 meses.

A redução do risco de morte para o grupo abiraterona foi 26% em relação ao grupo placebo (HR=0,74; IC95% 0,64-0,86; p <0,0001). A mediana de sobrevida global no grupo abiraterona foi de 15,8 meses (IC95% 14,8-17,0) *versus* 11,2 meses (IC95% 10,4-13,1) no grupo placebo.

O tempo mediano para progressão PSA foi de 8,5 meses (IC95% 8,3-11,1) no grupo de abiraterona *versus* 6,6 meses (IC95% 5,6-8,3) no grupo placebo; HR 0,63 (IC95% 0,52-0,78; p <0,0001).

A sobrevida mediana livre de progressão radiológica foi de 5,6 meses (IC95% 5,6-6,5) *versus* 3,6 meses (IC95% 2,9-5,5); HR 0,66 (IC95% 0,58-0,76; p <0,0001).

A proporção de pacientes que tiveram resposta do PSA foi maior no grupo abiraterona em comparação ao placebo: 235/797 pacientes (29,5%) *versus* 22/398 (5,5%); p <0,0001).

Segundo os autores, a análise final desse estudo em pacientes com CPRC metastático, previamente tratados com docetaxel, confirmou que abiraterona mais prednisona melhora a sobrevida global em relação a placebo mais prednisona. Os dados também sugeriram que o benefício de sobrevivência de acetato de abiraterona *versus* placebo foi independente do uso prévio de docetaxel.

### **Ryan et al (2013)<sup>17</sup>**

Neste ensaio clínico, 1.088 pacientes foram recrutados de abril de 2009 a junho de 2010, e alocados aleatoriamente para receber 5 mg de prednisona duas vezes por dia, combinado com 1g de acetato de abiraterona (546 pacientes) ou com placebo (542 pacientes). Diferentemente do ensaio anteriormente citado, neste estudaram-se pacientes que não haviam recebido quimioterapia prévia.

Os critérios de elegibilidade foram: idade de 18 anos ou mais, adenocarcinoma metastático, PSA de acordo com critérios do *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* (PCWG2) ou progressão radiográfica em tecidos moles ou osso com ou sem progressão PSA, nível de desempenho 0-1 conforme o ECOG, sem sintomas ou com

sintomas leves de acordo com o *Brief Pain Inventory–Short Form* (BPI-SF), valores laboratoriais hematológicas e químicos em conformidade com critérios pré-definidos, terapia anterior com um anti-andrógeno. Pacientes com metástases viscerais ou pacientes que receberam terapia prévia com cetoconazol com duração de mais de sete dias foram excluídos.

O acompanhamento dos pacientes foi planejado para sessenta meses, sendo previstas três análises interinas, a primeira após a ocorrência de 15% de mortes (cerca de 116/773), a segunda após 40% de mortes (311), e a terceira após 55% de mortes (425).

Na primeira análise interina, detectou-se redução de 57% no risco de progressão radiográfica ou morte (HR=0,43; IC 95% 0,35-0,52; P<0,001), com tempo mediano de 8,3 meses para o grupo placebo. No grupo que usou abiraterona menos de 50% dos pacientes havia apresentado progressão radiográfica ou morte quando foi realizada a análise (portanto, o tempo mediano ainda não havia sido alcançado). Na segunda análise interina a duração mediana para sobrevivência livre de progressão radiográfica foi de 16,5 meses no grupo abiraterona e 8,3 meses no grupo placebo (HR=0,53; IC95% 0,45-0,62; P<0,001).

A análise interina pré-definida para análise da sobrevivência global foi realizada após 333 mortes (43% de 773 eventos). No grupo placebo-prednisona houve mais mortes do que no grupo abiraterona-prednisona: 34% de mortes (186/542 pacientes) versus 27% (147/546 pacientes) - gerando um P=0,0085. A mediana de sobrevida global foi de 27,2 meses para o grupo placebo; menos de 50% dos pacientes do grupo abiraterona havia falecido quando foi realizada a análise. Houve 25% de redução no risco de morte no grupo abiraterona (HR=0,75; IC95% 0,61-0,93; p=0,01).

O Comitê independente de monitoramento de dados recomendou por unanimidade suspender o ensaio e usar abiraterona também para o grupo placebo de pacientes (interrupção precoce por benefício).

## ESTUDOS SECUNDÁRIOS

### **Zhou et al (2014)<sup>5</sup>**

Revisão sistemática com meta-análise (AMSTAR = 8), com o objetivo de avaliar eficácia e toxicidade do acetato de abiraterona, buscou em várias bases de dados ensaios de fases I a III, publicados até julho 2013.

Dez estudos foram selecionados. As meta-análises foram realizadas com base em dados de dois ensaios fase III, envolvendo 2.283 pacientes (Fizazi et al; Ryan et al). É importante mencionar que Zhou et al. assumiram *a priori* que a abiraterona pode ter magnitude de efeito diferente dependendo da população estudada, e realizaram as

meta-análises pelo modelo de efeitos aleatórios (que usualmente é mais conservador). Essa premissa pode ter sido fundamentada no fato de que um dos estudos (Ryan *et al.*) investigou pacientes com CPRC virgens de qualquer tratamento quimioterápico, enquanto o outro estudo (Fizazi *et. al.*) considerou apenas os pacientes com CPRC que já tinham sido tratados docetaxel (falha na resposta). Nessa análise, os autores explicitamente incorporaram nos cálculos dois tipos de variabilidade: a variabilidade dentro dos estudos e a variabilidade entre os estudos – o que gera resultados com intervalos de confiança mais largos.

Os resultados sumários das meta-análises favoreceram a abiraterona, quando comparada ao placebo/prednisona, na sobrevida global (HR=0,74; IC 95% 0,66-0,84;  $I^2=0\%$ ), sobrevida livre de progressão radiográfica (HR=0,59; IC 95% 0,48-0,74;  $I^2=76,2\%$ ) e tempo de Progressão do PSA (HR=0,55; IC 95% 0,43-0,70;  $I^2=73,5\%$ ). Para os últimos dois desfechos existe evidência convincente de que o efeito da abiraterona foi diferente nas duas populações estudadas ( $P$  para o teste  $Q$  de Cochran = 0,04 e 0,052)<sup>§</sup>, onde a abiraterona se mostrou sutilmente mais eficaz no grupo de pacientes com CPRC virgens de qualquer tratamento quimioterápico.

Considerando os resultados sumários e uma probabilidade de sobrevida global de 25% no grupo controle em 36 meses<sup>18</sup>, o número necessário para tratar (NNT) é de 9 (IC 95% 7-16). Em outras palavras, comparado ao grupo controle, é necessário tratar 9 pacientes com abiraterona para que 1 paciente a mais sobreviva além do período de 36 meses<sup>19</sup>.

### **Mottet *et al* (2014)<sup>3</sup>**

Neste *guideline* da *European Association of Urology*, realizou-se uma revisão sistemática sobre terapias para CPRC (AMSTAR=6), a partir de estudos publicados até outubro 2013 nas bases EMBASE, MEDLINE e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Nove estudos foram selecionados, dos quais três referiam-se a abiraterona (De Bono *et al*; Fizazi *et al*; Ryan *et al*).

Os autores não realizaram uma síntese quantitativa desses ensaios. Concluiu-se que abiraterona é eficaz para tratamento de pacientes com CPRC após terapia com docetaxel [recomendação com nível de evidência A]. No entanto, argumentaram que o sequenciamento ótimo de fármacos a serem utilizados ainda não é conhecido e que o custo de cada medicamento será um grande desafio para a saúde pública.

---

<sup>§</sup> Valores de  $P$  menores que 0,10 são considerados estatisticamente significantes, aumentando de forma substancial a nossa confiança de que os estudos estimaram efeitos diferentes da abiraterona. Ver: Pereira TV, Patsopoulos NA, Salanti G, Ioannidis JP: Critical interpretation of Cochran's Q test depends on power and prior assumptions about heterogeneity. *Research Synthesis Methods* 2010, 1:149-161.

### **Iacovelli et al (2013)<sup>11</sup>**

Nesta revisão sistemática com meta-análise (AMSTAR=6) o objetivo foi investigar se as opções de tratamento para CPRC poderiam diminuir o risco de morte, mesmo em pacientes com ECOG grau 2. A busca bibliográfica foi limitada a artigos publicados em língua inglesa relativos a ensaios clínicos fase III, de janeiro 2005 a dezembro 2012, disponíveis na base PubMed.

Três fármacos foram avaliados a partir de três estudos selecionados, sendo um deles sobre abiraterona comparado a placebo (estudo de Fizazi *et al*).

A meta-análise agrupou esses três estudos sobre diferentes fármacos (cabazitaxel, enzalutamida e abiraterona). Na população em geral, esses tratamentos experimentais, analisados em conjunto, diminuíram o risco de morte em 31%. Os autores concluíram que pacientes CPRC, previamente tratados com docetaxel e baixo status de desempenho, poderiam se beneficiar com essas novas terapias.

### **Seal et al (2013)<sup>12</sup>**

Revisão sistemática (AMSTAR=5), com objetivo de analisar benefício e tolerabilidade de novas terapias, além de relato de pacientes sobre desfechos, buscou artigos em inglês entre janeiro 2004 a junho 2012, em várias bases de dados. Trinta e seis estudos foram selecionados para análise sobre vários fármacos, incluindo o acetato de abiraterona.

Segundo os autores, a maioria dos estudos identificados não apresentava um braço comparador ativo, o que não permitiu comparação direta da eficácia, relato de pacientes sobre os desfechos, e segurança de novas terapias sistêmicas e direcionadas a tratamento ósseo.

## **EVENTOS ADVERSOS**

A meta-análise de Zhou *et al* sugeriu que a incidência de eventos adversos relacionados com o tratamento foi semelhante entre os grupos abiraterona e placebo. Contudo, houve um aumento estatisticamente significativo (e consistente,  $I^2 = 0\%$ ) no risco de desordens cardíacas no grupo da abiraterona (RR = 1,91; IC 95% 1,23-2,98;  $P = 0,004$ ). No grupo das desordens cardíacas encontram-se complicações importantes como arritmias, insuficiência cardíaca congestiva e disfunção ventricular esquerda (Fizazi *et al.* e Ryan *et al.*)

Com base nessas estimativas, o número necessário para produzir dano foi de 38 (IC 95% 18-150) pacientes. Em outras palavras, 38 pacientes precisam ser tratados com abiraterona para que um paciente venha a desenvolver alguma desordem cardiovascular. Isso significa dizer que, comparado ao placebo/prednisona, a adoção

da abiraterona causa um excesso de 26 (IC 95% 7-57) pacientes com alguma desordem cardiovascular a cada 1000 pacientes tratados.

Diarreia, artralgia, retenção de líquidos ou edema, hipocalcemia, hipertensão e doenças cardíacas estão entre os eventos adversos de grau 1-4, mais comuns no grupo abiraterona do que no grupo que recebeu apenas prednisona. Não houve diferença significativa em fadiga, dor nas costas, náuseas, dores nas extremidades, constipação, e dor óssea entre os dois grupos.

## DISCUSSÃO E RECOMENDAÇÕES

Três revisões sistemáticas e um *guideline*, de qualidade moderada aferida pelo instrumento AMSTAR, foram analisados quanto aos resultados sobre eficácia e segurança da abiraterona. Destes, o estudo mais relevante é o de Zhou *et al*, que combinou em uma revisão sistemática com meta-análise dois ensaios clínicos controlados aleatorizados fase III que compararam abiraterona ao placebo, ambos de boa qualidade metodológica.

Nos estudos primários e na revisão sistemática que combinou seus resultados, a sobrevida global e todos os desfechos secundários (sobrevida livre de progressão radiológica, sobrevida livre de progressão do PSA e taxa de resposta do PSA) foram superiores para o grupo tratado com abiraterona. A ocorrência de eventos adversos foi semelhante para ambos os grupos, no entanto no grupo tratado com abiraterona houve aumento no risco de distúrbios cardíacos importantes, além daqueles relacionados à elevação dos níveis de mineralocorticoides, retenção de fluidos, edema e ocorrência de hipocalcemia.

Por meio da ferramenta GRADE<sup>20</sup>, observa-se que a qualidade da evidência dos estudos analisados é alta com relação ao desfecho sobrevida global e moderada para sobrevida livre de progressão radiológica, tempo para progressão do PSA e taxa de resposta do PSA. De outro lado, a qualidade da evidência é moderada para todos os eventos adversos considerados (Quadros anexos 5 e 6).

Quanto à importância dos estudos analisados considerou-se crítica a importância do desfecho sobrevida global, assim como as doenças cardíacas graus 3 e 4, o edema ou retenção hídrica, a hipocalcemia e a hipertensão arterial.

O maior risco de incidência de eventos cardíacos graus 3 e 4, de hipertensão e distúrbios hidroeletrólíticos, com possível risco de morte e necessidade de intervenções urgentes deve ser levado em conta na opção de uso de abiraterona. Enquanto hipertensão, hipocalcemia e retenção hídrica são condições passíveis de intervenções relativamente simples e eficazes, desde que oportunas, alguns eventos cardíacos, como doença isquêmica cardíaca, infarto do miocárdio, taquiarritmias



ventriculares e insuficiência cardíaca, demandam intervenções complexas, dificilmente seguras e exequíveis em pacientes já debilitados pela neoplasia avançada de próstata e efeitos colaterais dos tratamentos recebidos.

Dessa forma, recomenda-se o uso de abiraterona combinado com prednisona como tratamento de segunda linha para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, antes ou após o uso de docetaxel ou outra medicação antiandrogênica e ECOG menor ou igual a 2. Para situações em que existam metástases viscerais ou comorbidades tais como hipertensão, doença hepática ou cardíaca e disfunção pituitária ou adrenal não há evidências de eficácia da abiraterona, sendo necessária a realização de estudos voltados para estas populações específicas.

Conclui-se, no entanto, por uma força de recomendação fraca a favor da abiraterona, considerando-se seus riscos e benefícios. Não foi identificada necessidade de realização de uma revisão sistemática mais detalhada, pois as evidências encontradas e analisadas foram suficientes para responder às questões propostas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: Inca, 2011. 118 p. [acesso 29/06/2014]. Disponível em: [http://portal.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/estimativas-de-incidencia-de-cancer-2012/estimativas\\_incidencia\\_cancer\\_2012.pdf](http://portal.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/estimativas-de-incidencia-de-cancer-2012/estimativas_incidencia_cancer_2012.pdf)
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004. 254p. [acesso 29/06/2014]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/tratamento/tnm/tnm2.pdf>
3. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2014. 172p. [acesso 29/06/2014]. Disponível em: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer\\_LRLV2.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf)
4. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância - Conprev. Câncer da próstata: consenso - Rio de Janeiro: INCA, 2002. 20p. [acesso 29/06/2014]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual\\_prostata.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual_prostata.pdf)
5. 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. [acesso 29/06/2014]. Disponível em: [http://www.apocpcontrol.org/paper\\_file/issue\\_abs/Volume15\\_No3/1313-1320%2012.13%20Zhirui%20Zhou.pdf](http://www.apocpcontrol.org/paper_file/issue_abs/Volume15_No3/1313-1320%2012.13%20Zhirui%20Zhou.pdf)
6. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011;364(21):1995-2005.
7. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 421, de 25 de agosto de 2010. Relativo a Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/28/QuimioterapiaHormonioterapia-AdenocarcinomaPr--stata.pdf>
8. Martel G, Duhaime S, Barkun JS, Boushey RP, Ramsay CR, Fergusson DA. The quality of research synthesis in surgery: the case of laparoscopic surgery for colorectal cancer. Syst Rev. 2012;1:14. [acesso 29/09/2014]. Disponível em: <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/pdf/2046-4053-1-14.pdf>
9. Sonpavde G(1), Attard G, Bellmunt J, Mason MD, Malavaud B, Tombal B, Sternberg CN. The role of abiraterone acetate in the management of prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol. 2011;60(2):270-8.

10. Beckett RD(1), Rodeffer KM, Snodgrass R. Abiraterone for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Ann Pharmacother*. 2012;46(7-8):1016-24.
11. Iacovelli R(1), Altavilla A, Procopio G, Bracarda S, Santoni M, Cascinu S, Cortesi E. Are post-docetaxel treatments effective in patients with castration-resistant prostate cancer and performance of 2? A meta-analysis of published trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013;16(4):323-7.
12. Seal BS(1), Asche CV, Puto K, Allen PD. Efficacy, patient-reported outcomes (PROs), and tolerability of the changing therapeutic landscape in patients with metastatic prostate cancer (MPC): a systematic literature review. *Value Health*. 2013;16(5):872-90.
13. Loblaw DA, Walker-Dilks C, Winquist E, Hotte SJ; Genitourinary Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(7):406-30.
14. Samson DJ, Aronson N, Grant MD et al. Special Report: Treatments for Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer. Assessment Program, volume 27, número 2, 2013. 52p. [acesso 29/06/2014]. Disponível em: [http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/27/27\\_07.pdf](http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/27/27_07.pdf)
15. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline. *Journal of Urology*. 2013;190(2):42938.
16. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):983-92.
17. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138-48. [acesso 29/06/2014]. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1209096>
18. Halabi S, Lin CY, Kelly WK, Fizazi KS, Moul JW, Kaplan EB, Morris MJ, Small EJ. Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(7):671-7.
19. Lemos ML. NNT for studies with long-term follow-up. *CMAJ*. 2005;172(5):613-5; author reply. [acesso 29/09/2014]. Disponível em: <http://www.cmaj.ca/content/172/5/613.2.full.pdf+html>

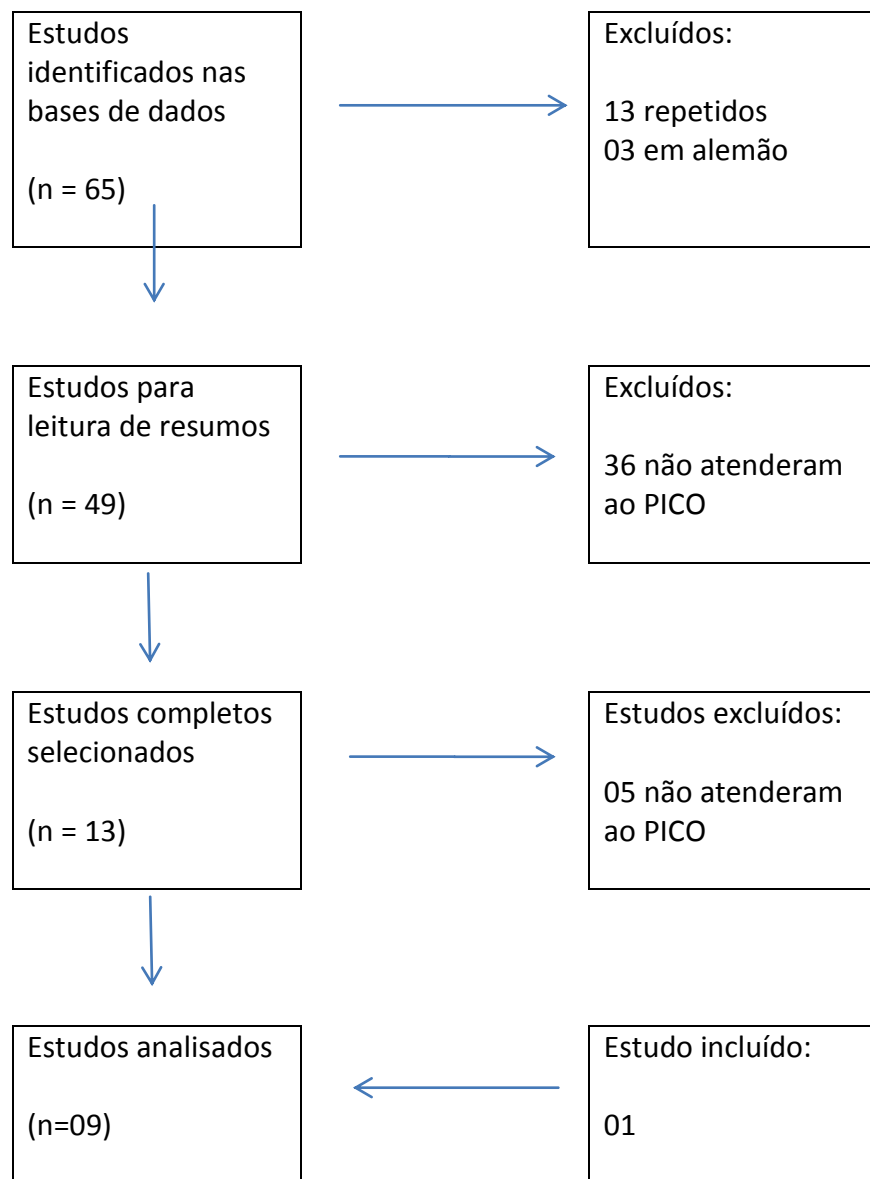
20. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científico. Brasília (DF); 2011 [acesso em 29/06/2014]. Disponível em: <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/DiretrizesPTC.pdf>

**QUADRO 1. Apresentação da estratégia de busca.**

Base de dados	Data de busca	Termos utilizados	Nº de estudos identificados
PUBMED	20/03/2014	"abiraterone"[Supplementary Concept] AND ((("abiraterone"[Supplementary Concept] OR "abiraterone"[All Fields] OR "cb 7598"[All Fields])) AND ("abiraterone"[Supplementary Concept] OR "abiraterone"[All Fields] OR "cb7598"[All Fields]) AND ("abiraterone"[Supplementary Concept] OR "abiraterone"[All Fields] OR "cb 7598"[All Fields])) AND systematic[sb]	8
EMBASE	20/03/2014	'abiraterone'/exp AND ([cochrane review]/lim or [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim	18
CRD	26/03/2014	abiraterone	9
THE COCHRANE LIBRARY	26/03/2014	prostatic neoplasms and abiraterone (other reviews)	1
MEDLINE via PUBMED	26/03/2014	((("Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh] OR castration resistant prostatic neoplasms OR neoplasm, castration-resistant prostatic neoplasms, castration resistant prostate OR prostatic neoplasm, castration-resistant OR prostatic neoplasms, castration resistant OR androgen-insensitive prostatic neoplasms OR androgen insensitive prostatic neoplasms OR androgen-resistant prostatic neoplasms OR androgen resistant prostatic neoplasms OR prostatic neoplasms, hormone refractory OR hormone refractory prostatic neoplasms OR prostatic neoplasms, androgen-independent OR androgen independent prostatic neoplasms OR neoplasm, androgen-independent prostatic OR neoplasms, androgen-independent prostatic OR prostatic neoplasm, androgen-independent OR prostatic neoplasms, androgen independent OR prostatic neoplasms, androgen-insensitive OR androgen-insensitive prostatic neoplasm OR neoplasm, androgen insensitive prostate OR neoplasms, androgen insensitive prostate OR prostatic neoplasm, androgen-insensitive OR prostatic neoplasms, androgen insensitive OR prostatic neoplasms, androgen-resistant OR androgen-resistant prostatic neoplasm OR neoplasm, androgen resistant prostate OR neoplasms, androgen resistant prostate OR prostatic neoplasm, androgen-resistant OR prostatic neoplasms, androgen resistant OR androgen-independent prostatic neoplasms OR androgen independent prostatic neoplasms OR castration-resistant prostatic neoplasms OR	28

		<p>castration resistant prostatic neoplasms OR prostatic cancer, castration-resistant OR cancer, castration resistant prostate OR cancers, castration resistant prostate OR castration resistant prostatic cancer OR prostatic cancer, castration resistant OR prostatic cancers, castration-resistant OR androgen-insensitive prostatic cancer OR androgen insensitive prostatic cancer OR androgen resistant prostate cancer OR androgen resistant prostate cancer OR prostatic cancer, hormone refractory OR hormone refractory prostatic cancer OR prostatic cancer, androgen-independent OR androgen-independent prostatic cancers OR cancer, androgen-independent prostatic OR cancers, androgen-independent prostatic OR prostatic cancer, androgen independent OR prostatic cancers, androgen-independent OR prostatic cancer, androgen-insensitive OR androgen insensitive prostatic cancer OR cancer, androgen insensitive prostate OR cancers, androgen insensitive prostate OR prostatic cancer, androgen insensitive OR prostatic cancers, androgen-insensitive OR prostatic cancer, androgen-resistant OR androgen-resistant prostatic cancers OR cancer, androgen resistant prostate OR cancers, androgen resistant prostate OR prostatic cancer, androgen resistant OR prostatic cancers, androgen-resistant OR androgen-independent prostatic cancer OR androgen independent prostatic cancer OR castration-resistant prostatic cancer OR castration resistant prostatic cancer)) AND ("abiraterone"[Supplementary Concept] OR 17- (3-pyridyl) androsta-5,16-dien-3beta-ol OR CB-7598 OR CB7598 OR CB 7598) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; English; Portuguese; Spanish</p>	
LILACS	26/03/2014	abiraterone OR abiraterona AND (instance:"regional") AND ( db:"LILACS"))	1
<b>TOTAL</b>			<b>65</b>

**FIGURA 1. Fluxograma da seleção dos estudos.**



**QUADRO 2. Análise da qualidade da evidência de revisões sistemáticas por meio do instrumento AMSTAR.**

<b>Questão</b>	<b>Sonpavde et al, 2011</b>	<b>Beckett et al, 2012</b>	<b>Iacovelli et al, 2013</b>	<b>Seal et al, 2013</b>	<b>Loblaw et al, 2013</b>	<b>Zhou et al, 2014</b>	<b>Samson et al., 2013</b>	<b>Cookson et al, 2013</b>	<b>Mottet et al, 2014</b>
1. Foi fornecido um projeto <i>a priori</i> ?	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não
3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizada como um critério de inclusão?	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim
5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim
8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?	Não se aplica	Não se aplica	Sim	Não se aplica	Não se aplica	Sim	Não	Não	Não se aplica



10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
11. O conflito de interesses foi informado?	Não, apenas para a própria RS	Não, apenas para a própria RS	Não	Não, apenas para a própria RS	Não, apenas para a própria RS	Não	Não	Não	Não, apenas para a própria RS
TOTAL	3/11	3/11	6/11	5/11	3/11	8/11	3/11	3/11	6/11

**QUADRO 3. Resultados dos estudos selecionados e com qualidade de evidência moderada a alta.**

Estudos	Tipo de estudo	População	Desfechos	Resultados (IC 95%)	Limitações
<b>Zhou et al, 2014</b>	Revisão sistemática com meta-análise. Buscou ECCR, ensaios fase 1, 2 e 3, até julho 2013. Incluídos 10 ECCR. Meta-análise realizada com 2 ECCR fase III, envolvendo 2.283 pacientes (Fizazi et al, 2012; Ryan et al, 2012)	Pacientes: homens com diagnóstico histológico ou citologia confirmando câncer de próstata metastático resistente à castração; Intervenções ou comparações: abiraterona; abiraterona mais prednisona versus placebo mais prednisona, independentemente de quimioterapia prévia ou não.	Sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPR), tempo para progressão de PSA (TPP), taxa de resposta objetiva e eventos adversos.	<b>Fizazi et al, 2012; Ryan et al, 2012:</b>  SG (HR 0,74; IC95% 0,66-0,84); Não foi detectada heterogeneidade entre os estudos ( $I^2=0\%$ ; $p=0,919$ ).  SLPR (HR 0,59; IC95% 0,48-0,74); Detectou-se heterogeneidade entre os estudos ( $I^2=76,2\%$ ; $p = 0,040$ ).  TPP (HR 0,55; IC95% 0,43-0,70); Detectou-se heterogeneidade entre os estudos ( $I^2=73,5\%$ ; $p = 0,052$ ).  Taxa de resposta PSA (RR 3,63; IC95% 1,72-7,65);  Taxa de resposta objetiva (RR 3,05; IC95% 1,51-6,15).  A meta-análise mostrou que a frequência de qualquer evento adverso, evento adverso levando a interrupção do tratamento, e eventos adversos levando à morte foi semelhante nos dois grupos.	Não verificou viés de publicação. Não relatou potenciais conflitos de interesse.
<b>Mottet et al, 2014</b>	<i>Guideline da European Association of Urology</i> , elaborada com base em revisão sistemática de literatura até	<b>Ryan et al, 2013:</b> Abiraterona + prednisona (n=546) em comparação a placebo + prednisona (n=542).  <b>Fizazi et al, 2012; de</b>	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos.	<b>Ryan et al, 2013:</b> SG: mediana não alcançada versus 27,2 meses. Seguimento de 22,2 meses. SLP: 16,5 versus 8,3 meses. Principais eventos adversos: 48% versus 42%, graus 3-4.	

	outubro de 2013, que analisou 9 estudos sobre gestão do cuidado a homens com CPRC, dos quais 3 sobre a abiraterona.	<b>Bono et al, 2011:</b> Acetato de prednisona/abiraterona (797) versus prednisona (398) pós-docetaxel, ECOG 0-2, com progressão radiológica ou de PSA.	Progressão radiográfica ou de PSA.	<b>Fizazi et al, 2012:</b> SG: 15,8 vs 11,3 meses; p<0,0001; Seguimento de 20,2 meses. SLP: 5,6 vs 3,6 meses. Principais eventos adversos: semelhante.  <b>De Bono et al, 2011:</b> SG: 14,8 vs 10,9 meses; p<0,001; seguimento de 12,8 meses. SLP: 5,6 vs 3,6 meses. Principais eventos adversos: mais eventos adversos de mineralocorticoides com abiraterona.	
<b>Iacovelli et al, 2013</b>	Revisão sistemática com meta-análise	Pacientes com câncer de próstata resistente à castração, pós-tratamento com docetaxel e que incluísem desempenho $\geq 2$ (n=3149), extraídos de 3 ECR. A análise do efeito da abiraterona baseou-se no estudo de Fizazi et al, 2012 (n=1.195).	Sobrevida global	SG: HR 0,74 (0,64-0,86); p<0.001  Pacientes com ECOG 0-1 (ativos ou capazes de realizar atividades leves): HR 0,74 (0,63-0,87)  Pacientes com ECOG $\geq 2$ (mantêm autocuidado, mas são incapazes de trabalhar): HR 0,77 (0,50-1,17)  Um total de 3.149 pacientes estava disponível para meta-análise. Na população em geral, os tratamentos experimentais diminuíram o risco de morte em 31% (HR 0,69; IC 95% 0,63-0,76; P=0,001). A atividade dos tratamentos experimentais foi semelhante em 2859 pacientes com ECOG 0 ou 1 com um risco reduzido de morte de 31% (HR 0,69; IC 95% 0,62-0,76). Um total de 290 pacientes (9,2%) teve ECOG 2 e tratamentos experimentais diminuíram o risco de morte em 26% (HR 0,74; IC 95% 0,56-0,98; P= 0,035) em comparação com os controles, mesmo neste sub-grupo. Quando os pacientes foram estratificados por tipo de tratamento, a redução do	A busca foi limitada a uma única base de dados (MEDLINE), com limitação de tempo e idioma. A meta-análise incluiu estudos que utilizaram outras drogas, podendo ser analisado o resultado de somente um ECR que utilizou abiraterona vs placebo.

				risco de morte foi confirmada por terapias hormonais: abiraterona e enzalutamida (HR 0,72; IC 95% 0,52-0,99; P = 0,046), mas não para a quimioterapia (HR 0, 81; IC95% 0,48-1,37; P= 0,43).	
<b>Seal et al, 2013</b>	Revisão sistemática. Buscou artigos em inglês entre 1 de janeiro de 2004 a 30 de junho 2012, com estudos comparativos de abiraterona, enzalutamide, e rádio-223. Com relação a abiraterona, identificou um ECCR de fase III (Ryan et al., 2012), controlado por placebo, envolvendo 1.158 pacientes com CPRC refratários a tratamento com docetaxel.	Excluídas crianças.	Sobrevivência global (SG) e benefícios secundários (tempo de progressão - TTP, taxa de resposta de PSA, tempo de progressão de PSA, e tempo da primeira complicação óssea - SER).	<b>Ryan et al., 2012:</b>  SG foi 14,8 versus 10,9 meses, respectivamente para abiraterona e placebo (HR 0,65; IC95% 0,54-0,77; P <0,001).	Limitado a estudos publicados em língua inglesa.

**QUADRO 4. GRADE – perfil de evidência quanto à eficácia da abiraterona**

Avaliação de qualidade							Resumo de resultados					Importância
							Número de pacientes		Efeito		Qualidade (GRADE)	
Estudos	Delineamento	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Abiraterona	Controle	Relativo (IC95%)	Absoluto		
<b>Sobrevida global</b>												
1	Revisão sistemática com meta-análise de 2 ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não foram analisados vieses de publicação e potenciais conflitos de interesse.	648/1343	460/940	HR = 0,74 (IC95%: 0,66-0,84)	NNT = 9 (IC95%: 7-16) <sup>1</sup>	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ ALTA	Crítica
<b>Sobrevida livre de progressão radiológica</b>												
1	Revisão sistemática com meta-análise de 2 ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não foram analisados vieses de publicação e potenciais conflitos de interesse.	271/546 (Ryan et al.) <sup>2</sup>	336/542 (Ryan et al.) <sup>2</sup>	HR = 0,59 (IC95%: 0,48-0,74)	NNT = 6 (IC95%: 5 a 10) <sup>3</sup>	⊕ ⊕ ⊕ MODERADA <sup>4</sup>	Importante

**QUADRO 4. GRADE – perfil de evidência quanto à eficácia da abiraterona (continuação)**

Avaliação de qualidade							Resumo de resultados					Importância
Estudos	Delineamento	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Número de pacientes		Efeito		Qualidade (GRADE)	
							Abiraterona	Controle	Relativo (IC95%)	Absoluto		
<b>Tempo para progressão do PSA</b>												
1	Revisão sistemática com meta-análise de 2 ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não foram analisados viés de publicação e potenciais conflitos de interesse.	O número de eventos não foi informado.	O número de eventos não foi informado.	HR = 0,55 (IC95%: 0,43-0,70)	NNT = 5 (IC95%: 4 a 9) <sup>5</sup> .	⊕ ⊕ ⊕ MODERADA <sup>6</sup>	Importante
<b>Taxa de resposta PSA</b>												
1	Revisão sistemática com meta-análise de 2 ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Grave <sup>7</sup>	Não foram analisados viés de publicação e potenciais conflitos de interesse.	574/1343	152/940	RR = 3,63 (IC95%: 1,72-7,65)	NNT = 2 (IC95%: 1 a 6) <sup>8</sup>	⊕ ⊕ ⊕ MODERADA <sup>9</sup>	Importante

<sup>1</sup> Considerando probabilidade de sobrevida global de 25% no grupo controle em 36 meses - Fizazi et al, 2012).

<sup>2</sup> O número de eventos não está informado no estudo de Fizazi et al.

<sup>3</sup> Considerando probabilidade de sobrevida livre de progressão radiológica de 50% no grupo controle em 3 meses - Fizazi et al, 2012).

<sup>4</sup> Há evidência de heterogeneidade entre os estudos incluídos na revisão sistemática sob o ponto de vista estatístico ( $I^2=76,2\%$ ;  $p = 0,040$ ) e sob o ponto clínico, o efeito da abiraterona na sobrevida livre de progressão radiológica foi maior entre pacientes não submetidos à quimioterapia prévia.

<sup>5</sup> Considerando probabilidade de sobrevida livre de progressão do PSA de 50% no grupo controle em 6 meses no grupo controle- Ryan et al, 2013)

<sup>6</sup> Há evidência de heterogeneidade entre os estudos incluídos na revisão sistemática sob o ponto de vista estatístico ( $I^2=73,5\%$ ;  $p = 0,052$ ), e sob o ponto clínico, o efeito da abiraterona na sobrevida livre de progressão do PSA foi maior entre pacientes não submetidos à quimioterapia prévia

<sup>7</sup> O intervalo de confiança da medida de associação (RR) entre o uso de abiraterona e a resposta ao PSA é amplo.

<sup>8</sup> Considerando a incidência de resposta ao PSA no grupo controle = 24% (Ryan et al, 2013).

<sup>9</sup> Há evidência de heterogeneidade entre os estudos incluídos na revisão sistemática sob o ponto de vista estatístico ( $I^2= 90,9\%$ ;  $p = 0,001$ ). O efeito da abiraterona sobre a taxa de resposta ao PSA foi maior entre pacientes não submetidos à quimioterapia prévia.

**QUADRO 5. GRADE – perfil de evidência quanto a eventos adversos da abiraterona**

Avaliação de qualidade							Resumo de resultados					Importância
							Número de pacientes		Efeito		Qualidade (GRADE)	
Estudos	Delineamento	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Abiraterona	Controle	Relativo (IC95%)	Absoluto		
<b>Qualquer evento adverso</b>												
1	Revisão sistemática com meta-análise de 2 ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não foram analisados viés de publicação e potenciais conflitos de interesse.	1147/1333.	829/934.	RR = 1,01 (IC95%: 0,98-1,05)	***	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ ALTA	Importante
<b>Eventos adversos grau 3 ou 4</b>												
1	Revisão sistemática com meta-análise de 2 ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não foram analisados viés de publicação e potenciais conflitos de interesse.	440/1333.	301/934	RR = 1,15 (IC95%: 1,03 - 1,30)	Número necessário para produzir evento adverso grau 3 ou 4: 21 (IC95%: 10-104) <sup>1</sup>	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ ALTA	Crítica



**QUADRO 5. GRADE – perfil de evidência quanto a eventos adversos da abiraterona (continuação)**

Avaliação de qualidade							Resumo de resultados					Importância
							Número de pacientes		Efeito		Qualidade (GRADE)	
Estudos	Delineamento	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Abiraterona	Controle	Relativo (IC95%)	Absoluto		
<b>Edema ou retenção hídrica (grau 3 ou 4)</b>												
1	Revisão sistemática com meta-análise de 2 ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Grave <sup>2</sup>	Não foram analisados viés de publicação e potenciais conflitos de interesse.	24/1333	13/934.	RR = 1,07 (IC95%: 0,20 - 5,85)	***	⊕ ⊕ ⊕ MODERADA <sup>3</sup>	Crítica
<b>Hipocalemia (grau 3 ou 4)</b>												
1	Revisão sistemática com meta-análise de 2 ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Grave <sup>4</sup>	Não foram analisados viés de publicação e potenciais conflitos de interesse.	48/1333	13/934	RR = 2,59 (IC95%: 0,56 - 11,92)	***	⊕ ⊕ ⊕ MODERADA <sup>5</sup>	Crítica

**QUADRO 5. GRADE – perfil de evidência quanto a eventos adversos da abiraterona (continuação)**

Avaliação de qualidade							Resumo de resultados					Importância
							Número de pacientes		Efeito		Qualidade (GRADE)	
Estudos	Delineamento	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Abiraterona	Controle	Relativo (IC95%)	Absoluto		
<b>Doenças cardíacas (grau 3 ou 4)</b>												
1	Revisão sistemática com meta-análise de 2 ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não foram analisados viés de publicação e potenciais conflitos de interesse.	72/1333	27/934	RR=1,91 (IC95%: 1,23-2,98)	Número necessário para produzir um caso de doença cardíaca grau 3 ou 4: 38 (IC95%: 17-150) <sup>6</sup>	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ ALTA	Crítica
<b>Hipertensão (grau 3 ou 4)</b>												
1	Revisão sistemática com meta-análise de 2 ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Grave <sup>7</sup>	Não foram analisados viés de publicação e potenciais conflitos de interesse.	31/1333	17/934	RR = 1,79 (IC95%: 0,58-5,55)	***	⊕ ⊕ ⊕ MODERADA <sup>8</sup>	Crítica

**QUADRO 5. GRADE – perfil de evidência quanto a eventos adversos da abiraterona (continuação)**

Avaliação de qualidade							Resumo de resultados					Importância
							Número de pacientes		Efeito		Qualidade (GRADE)	
Estudos	Delineamento	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Abiraterona	Controle	Relativo (IC95%)	Absoluto		
<b>Abandono de tratamento devido a efeitos adversos</b>												
1	Revisão sistemática com meta-análise de 2 ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não foram analisados vies de publicação e potenciais conflitos de interesse.	160/1333	120/934	RR = 0,89 (IC95%: 0,59 - 1,34)	***	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ ALTA	Importante
<b>Óbito relacionado a efeitos adversos</b>												
1	Revisão sistemática com meta-análise de 2 ECR	Sem limitações graves	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	Não foram analisados vies de publicação e potenciais conflitos de interesse.	125/1333	73/934	RR = 1,10 (IC95%: 0,59 - 2,07)	***	⊕ ⊕ ⊕ ⊕ ALTA	Crítica

Considerando a incidência de efeitos adversos grau 3 ou 4 no grupo controle = 32,2% (Zhou et al, 2014).

<sup>2</sup> O intervalo de confiança da medida de associação (RR) entre o uso de abiraterona e incidência de edema ou retenção hídrica é amplo, em função da baixa incidência deste efeito adverso em ambos os grupos.

<sup>3</sup> Há evidência de heterogeneidade entre os estudos incluídos na revisão sistemática sob o ponto de vista estatístico ( $I^2=78,2\%$ ;  $p = 0,032$ ). A incidência de edema e retenção hídrica foi maior entre os pacientes com uso prévio de docetaxel.

<sup>4</sup> O intervalo de confiança da medida de associação (RR) entre o uso de abiraterona e incidência de hipocalcemia é amplo, em função da baixa incidência deste efeito adverso em ambos os grupos.

<sup>5</sup> Há evidência de heterogeneidade entre os estudos incluídos na revisão sistemática sob o ponto de vista estatístico ( $I^2=78,2\%$ ;  $p = 0,032$ ). A incidência de edema e retenção hídrica foi maior entre os pacientes com uso prévio de docetaxel.

<sup>6</sup> Considerando a incidência de doença cardíaca 3 ou 4 no grupo controle = 2,9% (Zhou et al, 2014).

<sup>7</sup> O intervalo de confiança da medida de associação (RR) entre o uso de abiraterona e incidência de hipertensão grau 3 e 4 é amplo, em função da baixa incidência deste efeito adverso em ambos os grupos.

<sup>8</sup> Embora não haja evidência de heterogeneidade, a falta de precisão da estimativa de efeito diminui a qualidade da evidência.