

The logo for C'ATES, featuring a stylized 'C' with a white outline and a teal fill, followed by the word 'ATES' in white uppercase letters on a dark blue background.

**CENTRO COLABORADOR DO SUS**  
**AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS**  
**& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

**PTC 15/2014**

**Eficácia e segurança de dutasterida e abiraterona para  
prevenção e tratamento de câncer de próstata**

*Efficacy and safety of dutasteride and abiraterone for  
prevention and treatment of prostate cancer*

*Eficacia y seguridad de dutasterida y abiraterona para  
prevención y tratamiento de cáncer de próstata*

**Belo Horizonte - MG**  
**Setembro - 2014**

**Faculdade de Farmácia - UFMG**  
**Dep. de Farmácia Social**  
[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)

**UNIVERSIDADE FEDERAL**  
**DE MINAS GERAIS**





2014. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

*Informações:*

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccat.es.org.br>

*Elaboração:*

Celline Cardoso Almeida  
Programa de Pós Graduação em Medicamentos e  
Assistência Farmacêutica – FAFAR/UFMG

Kátia Rodrigues Silva  
Programa de Pós Graduação em Medicamentos e  
Assistência Farmacêutica – FAFAR/UFMG

*Revisão Técnica:*

Augusto Afonso Guerra Júnior  
CCATES/UFMG

Francisco de Assis Acurcio  
CCATES/UFMG



CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO**

**DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE**

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologias:** Dutasterida e abiraterona

**Indicação:** Prevenção (dutasterida) e tratamento (dutasterida ou abiraterona) do câncer de próstata

**Caracterização das tecnologias:** A dutasterida inibe a conversão da testosterona em dihidrotestosterona, um androgênio que está diretamente envolvido no desenvolvimento da hiperplasia benigna da próstata. A abiraterona é um inibidor da biossíntese de androgênios, hormônios que estimulam o crescimento das células do câncer de próstata.

**Pergunta:** As intervenções dutasterida e abiraterona são seguras e eficazes na prevenção e tratamento do câncer de próstata?

**Busca e análise de evidências científicas:** Foram pesquisadas as bases Medline (via Pubmed), *The Cochrane Library*, LILACS e *Centre for Reviews and Dissemination* (CDR). Buscaram-se revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliassem o uso de abiraterona ou dutasterida no tratamento do câncer de próstata. Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foram pesquisadas em sites de agências internacionais e na Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em saúde. A qualidade da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Foram selecionados quatro estudos, duas RS e dois ECR. Os ECR evidenciaram que a dutasterida reduziu em 38 a 66% a progressão do câncer comparado ao placebo, e com perfil de segurança semelhante. Ambos os ECR apresentaram limitações importantes, como financiamento pelo fabricante da dutasterida, considerável perda de acompanhamento e não avaliação da sobrevida. Não foram encontradas recomendações de ATS para o uso da dutasterida no tratamento do câncer de próstata. Com relação à prevenção do câncer de próstata, a dutasterida foi avaliada em uma RS de qualidade moderada, que mostrou resultados de eficácia favoráveis, porém com possível aumento da progressão da doença. Fato que resultou na retirada do pedido de licenciamento pelo fabricante desta indicação terapêutica. Uma RS de alta qualidade mostrou que o uso de abiraterona associada à prednisona promove sobrevida 26% maior e progressão da doença 45% menor em comparação com placebo associado à prednisona no tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração. Porém a abiraterona apresentou perfil desfavorável de segurança. As ATS recomendam a abiraterona no tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração, com progressão da doença durante ou após falha na terapia com docetaxel. Porém, outros medicamentos como o cabazitaxel e a mitoxantrona, poderiam ser utilizados após falha com docetaxel, e existe dificuldade em se escolher uma terapia em relação à outra.

**Recomendações:** Para os estágios iniciais do câncer de próstata estão indicadas cirurgia, radioterapia, braquiterapia e, em alguns casos, a observação vigilante. A dutasterida não deve ser utilizada para prevenção ou tratamento do câncer de próstata, uma vez que as evidências avaliadas não são suficientes para garantir um balanço positivo entre os benefícios e malefícios relacionados ao uso da tecnologia. A

quimioterapia está indicada em estágios mais avançados da doença e deve ser iniciada rapidamente em pacientes com câncer metastático resistente à castração e que são sintomáticos, geralmente utilizando-se docetaxel como primeira escolha. Após a falha da terapia de primeira escolha, recomenda-se fracamente o uso da abiraterona associada à prednisona. Para o tratamento de pacientes que apresentam câncer de próstata metastático resistente à castração, assintomáticos ou levemente sintomáticos com falha a terapia hormonal e que nunca fizeram quimioterapia, recomenda-se fracamente contra o uso da abiraterona associada à prednisona, devido à falta de evidências suficientes que garantam a eficácia superior da abiraterona em comparação com o docetaxel.

## ABSTRACT

**Technologies:** Dutasteride and Abiraterone

**Indication:** Prevention (dutasteride) and treatment (dutasteride or abiraterone) of prostate cancer.

**Characterization of the technologies:** Dutasteride inhibits the conversion of testosterone to dihydrotestosterone, an androgen that is directly involved in the development of benign prostatic hyperplasia. Abiraterone is an inhibitor of androgens biosynthesis, which are hormones that stimulate the growth of prostate cancer cells.

**Question:** Are dutasteride and abiraterone safe and effective for the prevention and treatment of prostate cancer?

**Search and analysis of scientific evidence:** We searched Medline (via Pubmed), The Cochrane Library, LILACS and Centre for Reviews and Dissemination (CDR) databases for systematic reviews (SR) of clinical trials that assessed the use of abiraterone and dutasteride for the treatment of prostate cancer. We searched Health Technology Assessments (HTA) in sites of international agencies and the Brazilian Network for Health Technology Assessment. Quality of the evidence and strength of recommendation were evaluated using the GRADE system.

**Summary of results of selected studies:** Four studies, two RS and two RCTs were selected. The RCT showed that dutasteride reduced by 38-66% cancer progression compared to placebo, with similar safety profile. Both RCTs have important limitations, such as funding by the manufacturer of dutasteride, considerable loss of follow up and no evaluation of survival. No ATS recommendations of dutasteride use in the treatment of prostate cancer were found. Regarding the prevention of prostate cancer, dutasteride was evaluated in a RS moderate quality, which showed favorable efficacy results, but with possible increase of disease progression. The fact resulted in the withdrawal of the license by the manufacturer of this therapeutic indication. High quality RS showed that the use of abiraterone and prednisone promotes 26% higher survival and 45% lower disease progression compared to placebo combined with prednisone in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. However the abiraterone presented unfavorable safety profile. ATS recommend abiraterone for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer who had disease progression during or after failed therapy with docetaxel. However, other drugs such as cabazitaxel and mitoxantrone could be used after failure with docetaxel, and there is difficulty in choosing one therapy over another.

**Recommendations:** For the initial stages of prostate cancer, surgery, radiation therapy, brachytherapy, and in some cases, vigilant observation are indicated. Dutasteride should not be used for prevention or treatment of prostate cancer, since the evidence evaluated is not sufficient to ensure a positive balance between the benefits and harms related to the technology use. Chemotherapy is indicated in more advanced stages of the disease and should be initiated quickly in patients with castration-resistant and metastatic cancer who are symptomatic, usually using docetaxel as first choice. After failure of first-line therapy, we weakly recommend the use of abiraterone and prednisone. For the treatment of patients who have resistant metastatic prostate cancer to castration, asymptomatic or mildly symptomatic who failed hormonal therapy and are chemotherapy-naive, we weakly recommend against the use of abiraterone and prednisone, due to lack of sufficient evidence to ensure greater effectiveness of abiraterone compared with docetaxel.

## RESUMEN

**Tecnologías:** Dutasterida y Abiraterona

**Indicación:** Prevención (dutasterida) y tratamiento (dutasterida o abiraterona) de cáncer próstata.

**Caracterización de la tecnología:** Dutasterida inhibe la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, un andrógeno que está implicado directamente en el desarrollo de la hiperplasia prostática benigna. Abiraterona es un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que son hormonas que estimulan el crecimiento de células de cáncer de próstata.

**Pregunta:** Las intervenciones de dutasterida y abiraterona son seguros y eficaces en la prevención y tratamiento del cáncer de próstata?

**Búsqueda y análisis de la evidencia científica:** Se hicieron búsquedas en las bases de datos Medline (via Pubmed), The Cochrane Library, LILACS y en Centre for Reviews and Dissemination (CDR) para encontrar revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos que evaluaron el uso de abiraterona y dutasterida para el tratamiento del cáncer de próstata. Se realizaron búsquedas por Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) en los sitios de las agencias internacionales y de la Red Brasileña de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. La calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se evaluaron utilizando el sistema GRADE.

**Resumen de los resultados de los estudios seleccionados:** Se seleccionaron cuatro estudios, dos RS y dos ECA. El ECA mostró que dutasterida reduce la progresión del cáncer de 38 a 66% en comparación con el placebo, con un perfil de seguridad similar. Ambos ECA tienen limitaciones importantes, como la financiación por el fabricante de la dutasterida, considerable pérdida de seguimiento y no evaluación de la supervivencia. No se encontraron recomendaciones de ETS de dutasterida en el tratamiento del cáncer de próstata. Con respecto a la prevención de cáncer de próstata, dutasterida fue evaluada en una RS de calidad moderada, que mostró resultados de eficacia favorables, pero con posible aumento de la progresión de la enfermedad. Este hecho ha dado lugar a la retirada de la licencia por el fabricante de esta indicación terapéutica. Una RS de calidad mostró que el uso de abiraterona y prednisona promueve la supervivencia en 26% superior y progresión de la enfermedad 45% menor en comparación con el placebo en combinación con prednisona en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la

castración. Sin embargo, el perfil de seguridad de abiraterona presentó desfavorable. ETS recomiendan abiraterona para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que tuvo progresión de la enfermedad durante o después de la terapia con docetaxel fallado. Sin embargo, otros fármacos como cabazitaxel y mitoxantrona se podrían utilizar después de falla con docetaxel, y hay dificultad en la elección de un tratamiento en relación al otro.

**Recomendaciones:** Para las etapas iniciales del cáncer de próstata cirugía, radioterapia, braquiterapia, y en algunos casos, la observación vigilante se indican. Dutasteride no debe utilizarse para la prevención o el tratamiento del cáncer de próstata, ya que la evidencia evaluada no es suficiente para garantizar un equilibrio positivo entre los beneficios y daños relacionados al uso de la tecnología. La quimioterapia está indicada en las etapas más avanzadas de la enfermedad y debe iniciarse de forma rápida en los pacientes con cáncer resistente a la castración y metastásico que son sintomáticos, generalmente utilizando docetaxel como primera opción. Tras el fracaso de la terapia de primera línea, se recomienda débilmente el uso de abiraterona y prednisona. Para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, asintomáticos o ligeramente sintomáticos que han fracasado la terapia hormonal y nunca ha hecho quimioterapia, débilmente se recomienda en contra el uso de abiraterona y prednisona, debido a la falta de pruebas suficientes para garantizar una mayor eficacia de abiraterona en comparación con docetaxel.

## SUMÁRIO

<b>1. CONTEXTO.....</b>	<b>6</b>
<b>2. PERGUNTA .....</b>	<b>7</b>
<b>3. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>3.1. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais.....</b>	<b>8</b>
<b>3.4. Descrição das tecnologias avaliadas .....</b>	<b>13</b>
<b>3.4.1. Dutasterida para prevenção e tratamento do câncer de próstata .....</b>	<b>13</b>
<b>3.4.2. Abiraterona para o tratamento do câncer de próstata .....</b>	<b>14</b>
<b>3.5. Descrição das tecnologias alternativas .....</b>	<b>16</b>
<b>3.5.1. Quimioprevenção .....</b>	<b>16</b>
<b>3.5.2 Câncer de próstata metastático resistente à castração .....</b>	<b>17</b>
<b>3.6. Análise de custos .....</b>	<b>20</b>
<b>4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGICA DE BUSCA .....</b>	<b>22</b>
<b>5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....</b>	<b>23</b>
<b>6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....</b>	<b>25</b>
<b>7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS .....</b>	<b>28</b>
<b>7.1 Descrição dos estudos.....</b>	<b>28</b>
<b>7.1.1 Dutasterida.....</b>	<b>28</b>
<b>7.1.2 Abiraterona .....</b>	<b>29</b>
<b>7.2 Resultados de eficácia e segurança.....</b>	<b>29</b>
<b>7.2.1 Incidência do câncer de próstata .....</b>	<b>31</b>
<b>7.2.2 Progressão da doença .....</b>	<b>31</b>
<b>7.2.3 Resposta ao tratamento.....</b>	<b>32</b>
<b>7.2.4 Sobrevida do paciente .....</b>	<b>33</b>
<b>7.2.5 Eventos adversos .....</b>	<b>33</b>





<b>7.3 Avaliações de Tecnologias de Saúde .....</b>	<b>39</b>
<b>7.3.1 Dutasterida.....</b>	<b>39</b>
<b>7.3.2 Abiraterona .....</b>	<b>39</b>
<b>8. RECOMENDAÇÕES .....</b>	<b>42</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>44</b>
<b>ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE .....</b>	<b>49</b>

## 1. CONTEXTO

Em 2014, o Ministério Público de Minas Gerais solicitou à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG), a elaboração de parecer técnico-científico enfocando a avaliação sobre eficácia e segurança dos medicamentos dutasterida e abiraterona para prevenção e tratamento do câncer de próstata em resposta às demandas judiciais recebidas para o fornecimento destes medicamentos no Estado. A SES/MG encaminhou a solicitação ao Centro Colaborador do SUS (CCATES/UFMG) para desenvolver essa avaliação.

O Centro Colaborador do SUS é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a defesa técnica junto ao Poder Judiciário.

Este parecer possui caráter informativo, portanto as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos (PTC). Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a tomada de decisão da Defensoria do Estado de Minas Gerais bem como dos gestores em saúde, visando ao bem comum, à efetividade e à eficiência do Sistema Único de Saúde.

## 2. PERGUNTA

O objetivo deste Parecer Técnico Científico (PTC) é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança dos medicamentos dutasterida e abiraterona para o tratamento do câncer de próstata.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estrutura encontra-se no Quadro 1.

**Quadro 1.** Pergunta estruturada para elaboração do Parecer Técnico Científico.

<b>População</b>	Homens com câncer de próstata ou em risco de desenvolvê-lo
<b>Intervenção</b>	Dutasterida e Abiraterona
<b>Comparação</b>	Placebo Docetaxel Mitoxantrona Cabazitaxel
<b>Parâmetros</b>	Eficácia e segurança
<b>Desfechos</b>	Incidência do câncer de próstata Progressão da doença Resposta ao tratamento Sobrevida global Eventos adversos

**Pergunta:** As intervenções dutasterida e abiraterona são seguras e eficazes na prevenção e tratamento do câncer de próstata?

### 3. INTRODUÇÃO

#### 3.1. Aspectos epidemiológicos, demográficos e sociais

A hiperplasia benigna da próstata (HBP) e o câncer de próstata são as doenças prostáticas mais frequentes no homem adulto e podem comprometer a longevidade e a qualidade de vida desses indivíduos (CRIPPA et al., 2013).

A HBP, que não é um diagnóstico de câncer, é uma condição muito prevalente em homens a partir dos 40 anos, atingindo mais da metade da população masculina na sétima década de vida e a quase totalidade na oitava década de vida. Do ponto de vista histológico, a HBP caracteriza-se pela hiperplasia das células do estroma e do epitélio da glândula prostática, resultando no aumento volumétrico desta e na possibilidade de interferência no fluxo normal de urina causada pela compressão da uretra prostática e pelo relaxamento inadequado do colo vesical (ACS, 2013a; AVERBECK et al., 2010).

O câncer de próstata é a segunda causa de morte mais comum entre os homens (MOTTET et al., 2011). Em 2007, foram registrados 161.491 óbitos por neoplasias (15,1% de todos os óbitos), sendo que os tipos de câncer que causaram mais mortes entre os homens foram os de traqueia, brônquios e pulmões – 15%, seguido pelo câncer de próstata – 13,4% e o de estômago – 9,8% (BRASIL, 2011). No Brasil, o risco de morte por câncer de próstata foi de 13 a cada 100 mil homens, em 2010 (INCA, 2012).

No ano de 2014 estimam-se 68.800 novos casos de câncer de próstata para o Brasil. Esses valores correspondem a um risco estimado de 70,42 novos casos a cada 100 mil homens, sendo que para a região sudeste este risco é de 88,06/100 mil (INCA, 2014a).

A idade e a predisposição genética são fatores de risco conhecidos para o câncer de próstata, sendo que a maioria dos casos ocorre em homens com idade superior a 50 anos e naqueles com história de pai ou irmão com câncer de próstata (GOMES et al., 2008). A raça também é considerada um fator de risco, sendo que o câncer de próstata é, aproximadamente, duas vezes mais comum em homens negros se comparados aos

brancos, embora seja possível que essa diferença entre negros e brancos se dê em razão do estilo de vida, ou de fatores associados à detecção da doença (INCA, 2014a).

### 3.2. Diagnóstico

A Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) recomenda a avaliação precoce do câncer de próstata a partir dos 45 anos de idade para homens com casos da doença na família ou negros, e a partir dos 50 anos para os demais (SBU, 2013). No momento, não existem evidências de que o rastreamento para o câncer de próstata identifique homens que precisem de tratamento ou que essa prática reduza a mortalidade pela doença. O rastreamento deve ser realizado com o conhecimento pelo paciente dos riscos e benefícios envolvidos nesse tipo de detecção precoce (INCA, 2011; INCA, 2013).

Há dois testes utilizados para detectar o câncer de próstata: o exame de toque retal e o exame de sangue para o antígeno prostático específico – PSA (AUA, 2008). Achados no exame de toque retal combinados com o resultado da dosagem do PSA podem sugerir a existência da doença, sendo indicada a ultrassonografia pélvica ou prostática transretal, se disponível (INCA, 2014b). O resultado da ultrassonografia, por sua vez, poderá mostrar a necessidade de biópsia prostática transretal. O diagnóstico final do câncer é feito pelo estudo histopatológico do tecido obtido pela biópsia da próstata (INCA, 2014b). Três fatores são considerados essenciais na avaliação prognóstica do câncer de próstata: o grau histológico, o PSA e o estadiamento (sistema TNM - *Classification of Malignant Tumours*) (CÔRREA, 2006). Esses fatores auxiliam na determinação do melhor tratamento para o paciente. O relatório anatomopatológico fornece a gradação histológica segundo o escore de Gleason (EG), cujo objetivo é informar sobre a provável taxa de crescimento do tumor e sua tendência à disseminação (INCA, 2014b). Esse escore mede o índice médio de anormalidade do tecido prostático e varia de 2 a 10, sendo que escores maiores estão associados a piores prognósticos (NICE, 2008)

O PSA é uma proteína produzida por células no interior da próstata e, frequentemente, é observado seu nível elevado em homens com câncer de próstata. Apesar de sua dosagem ter importante papel no diagnóstico e acompanhamento da progressão do

câncer, a elevação do PSA não é específica para essa doença (AUA, 2007; TORRES, 2008). O Sistema TNM para a classificação dos tumores malignos é o mais usado para classificar e descrever a extensão anatômica do tumor, o estadiamento. O TNM tem por base a avaliação de três componentes: T, do inglês *tumor*, que descreve a extensão do tumor primário; N, do inglês *node*, que descreve a ausência ou presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais; e M, do inglês *metastasis*, que descreve a ausência ou presença de metástase à distância (INCA, 2010).

Uma vez que as categorias T, N e M foram determinadas, esta informação é combinada ao EG e ao PSA. Se o EG ou os resultados de PSA não estão disponíveis, o estágio pode ser baseado no sistema TNM. O estágio geral é expresso em algarismos romanos de I (o menos avançado) a IV (o mais avançado). Isto é feito para ajudar a determinar as opções de tratamento e as perspectivas para a sobrevivência ou a cura (ACS, 2013b).

Baseado no poder prognóstico do PSA inicial, EG e estágio clínico T (sistema TNM), uma variedade de sistemas de estratificação de risco do câncer de próstata pré-tratamento tem sido relatada (RODRIGUES et al., 2012). No tratamento do câncer de próstata clinicamente localizado, a estratificação de risco estabelecida por D'Amico et al. (1998) definiu:

- Baixo risco como estágio T1-T2a e EG $\leq$ 6 e PSA  $\leq$ 10 ng/mL;
- Risco intermediário como estágio T2b ou EG=7 ou PSA >10 e  $\leq$ 20 ng/mL; e
- Alto risco como estágio  $\geq$ T2c ou PSA>20ng/mL ou EG  $\geq$ 8.

A Associação Americana de Urologia – AUA (*American Urological Association*) e a Associação Europeia de Urologia – EAU (*European Association of Urology*) têm adotado sistemas de classificação consistentes com o de D'Amico (RODRIGUES et al., 2012), apesar deste sistema não ser usado para todos os casos de câncer de próstata, como o sistema TNM. Às vezes, o sistema D'Amico é usado para verificar o risco de o câncer ter se espalhado para fora da próstata (ACS, 2013b).

### 3.3. Prevenção e Tratamento

Na etiologia do câncer de próstata, a dieta é um importante fator sendo que dietas com base em gordura animal, carne vermelha, embutidos e cálcio têm sido associados ao aumento no risco de desenvolver esta doença. Além disso, a obesidade também é apontada no aumento do risco de desenvolver essa neoplasia, em especial aquelas mais invasivas. Em contrapartida, é possível que dietas ricas em vegetais, vitaminas D e E, licopeno e ômega-3 sejam capazes de conferir algum efeito protetor contra o câncer de próstata (INCA, 2014a). O consumo abundante de tomate cozido e seus derivados parecem diminuir em 35% os riscos de câncer de próstata. O efeito benéfico do tomate resultaria da presença de grandes quantidades de licopeno, um betacaroteno natural precursor da vitamina A (SROUGI, 2008).

O câncer de próstata requer vigilância ativa (acompanhamento rigoroso do paciente) sendo que em estágios iniciais, os pacientes podem ter sintomas como dor e problemas com a micção ou podem ser assintomáticos. De forma menos comum, pacientes com câncer de próstata podem apresentar dores ósseas, uremia, anemia, perda de peso, adenopatia cervical ou inguinal, linfedema, trombose venosa de membros inferiores ou hemospermia, como primeira manifestação da doença (RIEMSMA et al., 2013; SROUGI, 2008 ).

Em geral, o câncer de próstata é localizado na glândula da próstata no início e pode ser tratado no local com cirurgia ou radioterapia. No entanto, a doença pode progredir lentamente para uma fase crônica e, posteriormente, pode evoluir rapidamente para uma fase mais avançada e/ou metastática (RIEMSMA et al., 2013).

O câncer de próstata pode ser controlado pela retirada ou bloqueio dos hormônios sexuais masculinos, os androgênios (NICE, 2011). O quadro 2 apresenta as opções de tratamento indicadas de acordo com o estadiamento da doença.

**Quadro 2.** Opções terapêuticas para o tratamento do câncer de próstata

Estadiamento	T1 e T2	T3	T4 , N1 ,N+ e/ou M+
<b>Local</b>	Tumores localizados dentro da glândula prostática	Envoltórios da Próstata	Próximo à bexiga ou reto/ nódulos linfáticos próximos/ outros órgãos
<b>Tratamentos</b>	- Prostatectomia; ou - Radioterapia; ou - Braquiterapia (com sementes de iodo radioativo); ou - Braquiterapia + radioterapia; ou - Vigilância Ativa (idosos e/ou assintomáticos).	- Radioterapia + *TH anti-androgênica; ou - Radioterapia + Braquiterapia +* TH anti – androgênica por curto tempo; ou - Prostatectomia + radioterapia.	- Castração; ou - Hormônios anti-androgênicos; ou - Radioterapia + *TH; ou - Cirurgia: ressecção transuretral da próstata (para sangramento ou alívio dos sintomas de obstrução urinária); ou - Quimioterapia; ou - Vigilância Ativa.

\*TH: Terapia Hormonal

Fonte: ACS, 2013b; INCA, 2014; SROUGI et al., 2008.

O câncer de próstata metastático é considerado incurável. O tratamento visa aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida do paciente (ACS, 2013b; DAMIÃO et al., 2006).

O conhecimento atual sugere que os tumores metastáticos dependem de hormônios como a testosterona e tornam-se dependentes de fontes de fora da próstata, como o córtex adrenal e a síntese dentro do próprio tumor (RIEMSMA et al., 2013).

O tratamento de primeira linha é a monoterapia pela castração química, com uso de análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante – LHRH, ou cirúrgica (orquiectomia bilateral<sup>1</sup>), sendo ambas igualmente eficazes (DAMIÃO et al., 2006; JAMES et al., 2014). As respostas iniciais são efetivas com melhora sintomática e laboratorial que inclui a diminuição acentuada dos níveis séricos do PSA em 80% a 90% dos pacientes (NARDI et al., 2014).

Como regra geral, esses resultados são temporários e a maioria dos doentes experimenta progressão da doença tornando-se refratários a manipulação hormonal em 12 a 24 meses (tumores resistentes à castração) e, neste ponto, outras opções terapêuticas devem ser consideradas (NARDI et al., 2014). Múltiplos fatores prognósticos relacionados aos tumores (grau de anaplasia, número/local das

<sup>1</sup> Remoção cirúrgica dos dois testículos, local onde a maioria dos androgênios (testosterona e dihidrotestosterona) é produzida. Disponível em: <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-staging>



metástases, etc.) e aos pacientes (condições clínicas, imunológicas, etc.) interferem nos resultados (NARDI et al., 2014).

A resposta clínica ao bloqueio androgênico é manifestada pela diminuição nos níveis do PSA, no alívio da dor de metástases ósseas, e na melhora dos sintomas neurológicos de compressão da medula espinhal, quando combinados com corticóides em altas doses e por radiação (STERNBERG et al., 2014).

Para os pacientes que não têm a supressão adequada de testosterona (menor que 50 ng/dL) com a castração química ou cirúrgica podem ser consideradas manipulações hormonais adicionais (com estrogênio, antiandrogênicos, ou esteróides), embora o benefício clínico permaneça incerto (JAMES et al., 2014).

A terapia de privação androgênica (TPA) tem uma variedade de eventos adversos, que devem ser informados aos pacientes e profissionais de saúde, como fogachos, perda de libido e disfunção erétil, redução do pênis e dos testículos, perda de massa muscular e força, fadiga, depressão, queda de cabelo, osteoporose, maior incidência de fraturas clínicas, obesidade, resistência à insulina, dislipidemia, e maior risco para diabetes e doenças cardiovasculares (JAMES et al., 2014).

### **3.4. Descrição das tecnologias avaliadas**

#### **3.4.1. Dutasterida para prevenção e tratamento do câncer de próstata**

A dutasterida está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob o nome comercial Avodart® na apresentação farmacêutica de cápsulas gelatinosas moles com 0,5 mg de dutasterida em embalagens com 10, 30 ou 90 cápsulas (ANVISA, 2014b). O Avodart® foi aprovado no Brasil em 2004 e tem registro nos Estados Unidos desde novembro de 2001 (FDA, 2001).

A dutasterida inibe as duas isoenzimas da 5 $\alpha$ -redutase, tipo-1 e tipo-2, inibindo a conversão da testosterona em dihidrotestosterona, um androgênio mais potente (ROEHRBORN, 2002), que está diretamente envolvido no desenvolvimento da hiperplasia benigna da próstata - HBP (SROUGI, 2008).

Segundo o fabricante, o medicamento em monoterapia ou em combinação com tansulosina, um alfa-bloqueador, trata e previne a progressão da HBP, promove o alívio dos sintomas e diminui o tamanho (volume) da próstata, melhora o fluxo urinário e reduz o risco de retenção urinária aguda (RUA) e a necessidade de cirurgia relacionada à HBP. A dose recomendada de dutasterida é uma cápsula (0,5 mg) administrada por via oral uma vez ao dia com ou sem alimentos. Quanto ao tratamento do câncer de próstata, não foram encontradas indicações do uso desse medicamento.

Em 2008 pensou-se, inicialmente, que a dutasterida poderia ser utilizada na prevenção do câncer de próstata (NHSC, 2008), porém, em 2011, o fabricante do Avodart® (GlaxoSmithKline) retirou o pedido de licenciamento para esta indicação.

De acordo com o MICROMEDEX, o uso do medicamento dutasterida pode ocasionar eventos adversos cardiovascular (insuficiência cardíaca); dermatológicos (hipersensibilidade cutânea, prurido, erupção, urticária); endócrinos / metabólicos (câncer de mama, distúrbios da mama, PSA anormal); imunológico (reação de hipersensibilidade imune); neurológico (tontura); reprodutivos (astenozoospermia, distúrbio de ejaculação, impotência e redução da libido), além de angioedema e edema localizado e câncer de próstata de alto grau (MICROMEDEX, 2014).

### **3.4.2. Abiraterona para o tratamento do câncer de próstata**

A abiraterona está registrada sob o nome comercial Zytiga™ na ANVISA desde 2011, com apresentação farmacêutica de comprimidos (250mg de acetato de abiraterona), em frasco com 120 comprimidos (ANVISA, 2014). O medicamento Zytiga™ encontra-se registrado também na Europa desde setembro de 2011 (EMA, 2011) e nos Estados Unidos desde abril de 2011 (FDA, 2011).

A abiraterona inibe de forma seletiva e irreversível a enzima 17 $\alpha$ -hidroxilase (CYP17), e bloqueia dois passos na biossíntese de testosterona: a conversão de pregnenolona em 17- $\alpha$ -hidroxipregnenolona, e a conversão de 17- $\alpha$ -hidroxipregnenolona em dehidroepiandrosterona (REHMAN, 2012). A inibição da CYP-17 também bloqueia a

síntese de glicocorticoides, reduzindo a produção de cortisol e levando a um aumento secundário do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e um excesso de mineralocorticóides (REHMAN, 2012). Este bloqueio interrompe a produção de testosterona nos testículos, glândulas suprarrenais e tumores da próstata (NIH, 2014).

Como os androgênios estimulam as células do câncer de próstata a crescer, reduzir seus níveis ou impedi-los de ingressar nas células do câncer de próstata muitas vezes reduzem o câncer ou desaceleram o seu crescimento (ACS, 2013b). Esta atividade anti-tumoral observada com a abiraterona sustenta à hipótese de que a inibição contínua da CYP17 pode ter importante eficácia antitumoral contra o câncer de próstata resistente à castração (FERRALDESCHI, 2013).

Segundo o fabricante (Janssen-Cilag Farmacêutica), em combinação com prednisona ou prednisolona, este fármaco é indicado para: (i) o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração que são assintomáticos ou levemente sintomáticos, após falha à terapia de privação androgênica; (ii) e para o tratamento de pacientes com câncer de próstata avançado metastático resistente à castração e que receberam quimioterapia prévia com docetaxel (ANVISA, 2014a).

A dose recomendada de abiraterona, como especificado pelo fabricante, é de 1.000 mg (quatro comprimidos de 250 mg) em uma única tomada diária, que não deve ser realizada durante a refeição. Deve ser administrado com uma dose recomendada de 10 mg de prednisona ou prednisolona ao dia. O fabricante recomenda, ainda, que os pacientes sejam mantidos em tratamento até que haja a elevação dos valores de PSA no sangue associada à progressão radiográfica e sintomática ou clínica (ANVISA, 2014a).

De acordo com o MICROMEDEX, o uso do medicamento abiraterona pode ocasionar eventos adversos cardiovasculares (disritmia cardíaca, parada cardiorrespiratória, dor no peito, edema, insuficiência cardíaca, hipertensão, infarto do miocárdio, morte súbita cardíaca); dermatológicos (contusão, rubor, erupção); metabólicos/endócrinos (insuficiência adrenal, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipernartermia, hipertrigliceridemia, hipocalemia, hipofosfatemia); gastrointestinais (prisão de ventre,

diarreia, indigestão, vômitos); hematológicos (anemia e linfocitopenia); hepáticos (níveis elevados das enzimas ALT/TGP, AST/TGO e bilirrubina sérica); musculoesqueléticos (dor inguinal, edema articular, mialgia); neurológico (insônia); renais (hematúria, aumento da frequência de micção, noctúria, infecção do trato urinário); respiratórios (tosse, dispnéia, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior); além de quedas, fadiga e febre (MICROMEDEX, 2014).

Como a abiraterona pode provocar um aumento de ACTH, efeitos como hipertensão e hipocalcemia podem ser prevenidos com o uso concomitante de baixas doses de prednisona, hidrocortisona e dexametasona (REHMAN, 2012), uma vez que suprimem o estímulo do hormônio ACTH.

### **3.5. Descrição das tecnologias alternativas**

#### **3.5.1. Quimioprevenção**

A quimioprevenção é definida como a utilização de agentes naturais (alimentares) ou sintéticos específicos para prevenir, atrasar ou diminuir o processo do câncer (CIMINO et al., 2012). Os inibidores da 5- $\alpha$ -redutase (finasterida e dutasterida) têm sido investigados para a prevenção do câncer de próstata (VIOLETTE e SAAD, 2012). Segundo a SBU, esses inibidores apresentam eficiência e segurança no tratamento da hiperplasia benigna da próstata em pacientes com sintomas do trato urinário inferior associados a significativo aumento do volume prostático (CAVALCANTI et al., 2006). O uso desses medicamentos está associado à diminuição da incidência de câncer de próstata de baixo grau. Entretanto, o aumento da incidência de neoplasia de alto grau, que está sob investigação, não permite a recomendação rotineira na prevenção do câncer de próstata (SBU, 2013).

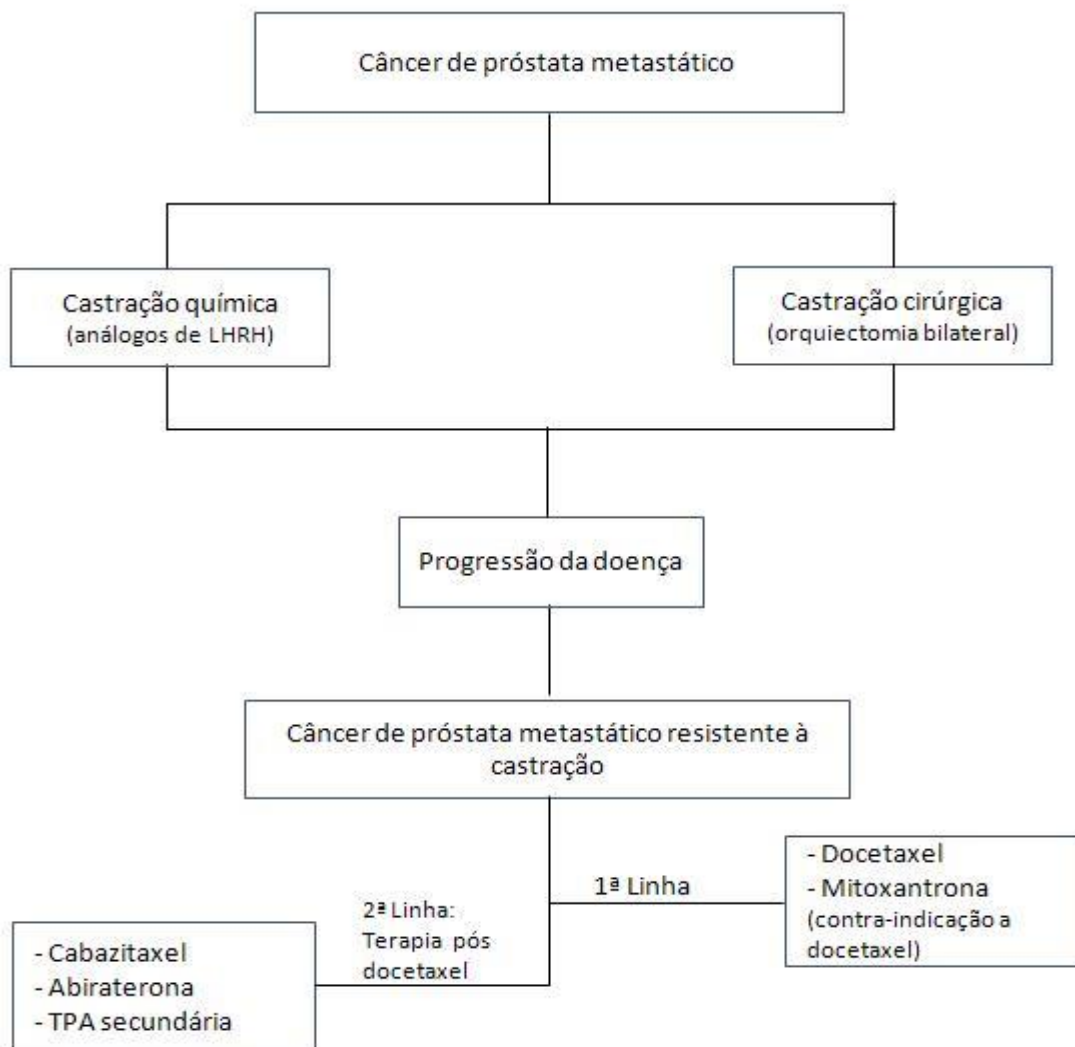
Investigou-se o uso de agentes como a vitamina E e o selênio para a prevenção do câncer de próstata, mas no momento não há nenhuma evidência adequada para recomendar o uso de qualquer suplemento ou dieta nutricional específica para prevenir a doença (KLEIN e THOMPSON; VIOLETTE e SAAD, 2012; SANDHU et al., 2013).

Os polifenóis como a epigallocatequina-3-galato, a curcumina, o resveratrol e os flavonoides quercetina e genisteína têm mostrado efeito antioxidante, por vias moleculares semelhantes indicando uma possível utilização de associações desses polifenóis, mas poucos resultados têm sido produzidos. Embora os estudos atuais sejam limitados, mecanismos de ação dos polifenóis associados com a ausência de efeitos colaterais sinalizam para estratégias futuras na quimioprevenção do câncer de próstata (CIMINO et al., 2012).

### **3.5.2 Câncer de próstata metastático resistente à castração**

No tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração, diversas opções de tratamento podem estar disponíveis (PARENTE et al, 2014). A quimioterapia com o medicamento docetaxel é, frequentemente, a primeira escolha, pois tem demonstrado aumentar a sobrevida dos pacientes, bem como auxiliar na redução da dor nos pacientes sintomáticos (ACS, 2013b). Isto se deve a dois estudos randomizados (PETRYLAK et al. e TANNOCK et al.) que mostraram a superioridade da quimioterapia com o docetaxel em relação a mitoxantrona, na melhora paliativa dos sintomas, da qualidade de vida, e na sobrevida global destes pacientes, com redução de risco de morte de 20 a 24%. A quimioterapia com mitoxantrona pode ser usada em primeira linha em alguns casos (i.e. contra-indicação a docetaxel), porém com a ressalva de que não há comprovação de ganho de sobrevida (CORADAZZI et al., 2011).

Em pacientes com recidiva após primeira linha de quimioterapia com docetaxel, o cabazitaxel e a abiraterona são considerados como opções de primeira escolha para o tratamento de segunda linha (HEIDENREICH et al., 2013). A figura 1 mostra um fluxograma com as opções terapêuticas com registro na ANVISA para o tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração.



**Figura 1.** Fluxograma das opções terapêuticas disponíveis no Brasil para o tratamento do câncer de próstata metastático e para a sua resistência após castração

LHRH: Hormônio Liberador do Hormônio Luteinizante; TPA: terapia de privação androgênica

Fonte: [http://www.sbc.org.br/downloads/MANUAL\\_CONDUTAS\\_2011.pdf](http://www.sbc.org.br/downloads/MANUAL_CONDUTAS_2011.pdf);  
[http://www.sbu.org.br/pdf/diretrizes/novo/cancer\\_de\\_prostata\\_metastatico.pdf](http://www.sbu.org.br/pdf/diretrizes/novo/cancer_de_prostata_metastatico.pdf)

O cabazitaxel foi o segundo agente citotóxico que demonstrou um benefício de sobrevida em comparação com mitoxantrona combinada com prednisona (STERNBERG et al., 2014; JÁCOME et al., 2011). Este medicamento foi aprovado para uso no Brasil em 2011, sob o registro de Jevtana® (ANVISA, 2014c). Para homens que não são candidatos à terapia com cabazitaxel, a mitoxantrona é também uma opção

terapêutica, apesar de não ter demonstrado uma melhoria na sobrevida após docetaxel (JAMES et al., 2014).

A abiraterona é outro medicamento que na fase pós-docetaxel demonstrou ganho de sobrevida quando comparada com placebo, em que ambos estavam associados à prednisona (CORADAZZI et al., 2011). A SBU não recomenda a abiraterona como terapia de 1ª linha, sendo este medicamento reservado para situações de tumores resistentes à castração (SBU, 2013). Este medicamento integra a rol de procedimentos e eventos em saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) na terapia antineoplásica oral para tratamento do câncer (ANS, 2014).

A TPA secundária não tem demonstrado resultados de sobrevida interessantes, de forma que ela pode ser considerada em situações em que o câncer não é agressivo (com poucos sintomas ou nenhum) e com ausência de doença visceral. Em geral, os tratamentos hormonais de segunda ou terceira linhas não estão associados à redução de diâmetro tumoral, mas apenas a melhora sintomática e redução dos valores do PSA. A primeira manipulação hormonal sugerida aos pacientes que desenvolvem doença progressiva resistente a castração é adicionar um antiandrogênio periférico, como bicalutamida, nilutamida ou flutamida. Não há condutas estabelecidas em relação ao tipo de hormonioterapia de segunda linha a ser escolhida, e entre as opções se encontram: antiandrogênios, retirada de antiandrogênios, cetozonazol, esteróides, dietilestilbestrol ou outro estrogênio (CORADAZZI et al., 2011; JAMES et al., 2014).

Radiofármacos como estrôncio e o samário podem reduzir a dor causada pelas metástases ósseas, se ela estiver mais difundida, e podem também reduzir a progressão do câncer (ACS, 2013b). Podem ser usados, ainda, como tratamento para as metástases ósseas, o denosumabe (Prolia®) ou um bisfosfonato como o ácido zoledrônico (ACS, 2013b; INCA, 2014c; SROUGI et al., 2008; ANVISA, 2014d). O samário-153, produzido pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), é o isótopo mais utilizado no Brasil, desde 2004, devido a sua ampla disponibilidade e ao seu baixo custo, sendo 150 dólares por tratamento em comparação com o estrôncio-89 que é cerca de 2.000 dólares (SAPIENZA et al., 2004).

### ***Medicamentos Emergentes***

Existem medicamentos para linhas de tratamento adicionais que ainda não estão disponíveis no Brasil. Os principais são: enzalutamida (agente supressor de androgênios), sipuleucel-T (imunoterápico) e o rádio-223 (metástases ósseas sintomáticas) (PARENTE et al., 2004).

A enzalutamida (Xtandi®) é indicada no tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração durante ou após o uso de docetaxel. O medicamento foi aprovado para uso nos Estados Unidos em 2012 e na União Europeia em 2013 (FDA, 2012; EMA 2013a).

O sipuleucel-T (Provenge®) tornou-se, em abril de 2010, a primeira classe de imunoterápicos aprovada pelo FDA e é indicado nos casos de câncer de próstata metastático resistente à castração em pacientes assintomáticos ou com poucos sintomas e que não estejam mais respondendo à terapia hormonal inicial (JAMES et al., 2014; ACS, 2013b). Ele foi aprovado em 2013 para uso na União Europeia (EMA, 2013b).

O rádio-223 (Xofigo®) foi aprovado para uso na União Europeia e nos Estados Unidos em 2013 (EMA, 2013c; FDA, 2013). O rádio-223 é a opção de tratamento de segunda linha para os pacientes com metástases ósseas, mas não é recomendado para metástase visceral detectada e para pacientes que estejam sendo reexpostos ao docetaxel ou outra quimioterapia de resgate (JAMES et al., 2014).

### **3.6. Análise de custos**

Para estimar o custo do tratamento com dutasterida ou abiraterona, em comparação com demais opções terapêuticas aprovadas para uso em pacientes com câncer de próstata no Brasil, foi utilizado o preço por unidade de fornecimento (comprimido, cápsula ou frasco) e, para o cálculo do custo mensal, considerou-se o esquema terapêutico e o modo de usar para cada indicação, bem como a apresentação farmacêutica (Quadro 3).



**Quadro 3.** Comparação entre o custo das alternativas terapêuticas disponíveis no Brasil

Medicamento	Apresentação	Preço por unidade <sup>2</sup> (R\$)	Posologia	Custo estimado do tratamento mensal <sup>3</sup> (R\$)
Abiraterona (Zytiga™)	120 comprimidos de 250 mg cada	60,47	1.000mg/dia	7.256,40
Dutasterida (Avodart®)	30 cápsulas de 0,5mg cada	3,15	0,5mg/dia	94,50
Docetaxel	1 frasco-ampola (1,5mL) com 20mg + diluente (0,5mL)	127,81	75mg/m <sup>2</sup> a cada 21 dias. Após diluição a concentração é 10mg/mL	894,67
Cabazitaxel (Jevtana®)	1 frasco-ampola (1,5mL) com 60mg concentrado + diluente (4,5mL)	14.257,00	25mg/m <sup>2</sup> a cada 21 dias. Após diluição a concentração é 10mg/mL	14.257,00
Cloridrato de Mitoxantrona	1 frasco-ampola (10mL) com 20mg	66,81	12mg/m <sup>2</sup> a cada 21 dias.	200,43

<sup>2</sup> Preços obtidos em consulta realizada ao Banco de Preços em Saúde, considerou-se a média ponderada dos preços dos diversos fornecedores. Disponível em: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf> (Acesso restrito)

<sup>3</sup> Para tratamentos cuja dosagem é baseada na área de superfície corporal (mg/m<sup>2</sup>), considerou-se peso e altura médios para homens brasileiros (70kg e 1,70m), segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 do IBGE, disponível em:

[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008\\_2009\\_encaa/comentario.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/comentario.pdf).  
 A área de superfície calculada foi 1,8m<sup>2</sup>.

#### 4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGICA DE BUSCA

A busca por revisões sistemáticas (RS) foi conduzida em 5 de junho de 2014 nas bases de dados Medline (via Pubmed), *The Cochrane Library*, LILACS e *Centre for Reviews and Dissemination* (CDR) utilizando-se as estratégias de busca descritas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Busca bibliográfica realizada em 05/06/2014.

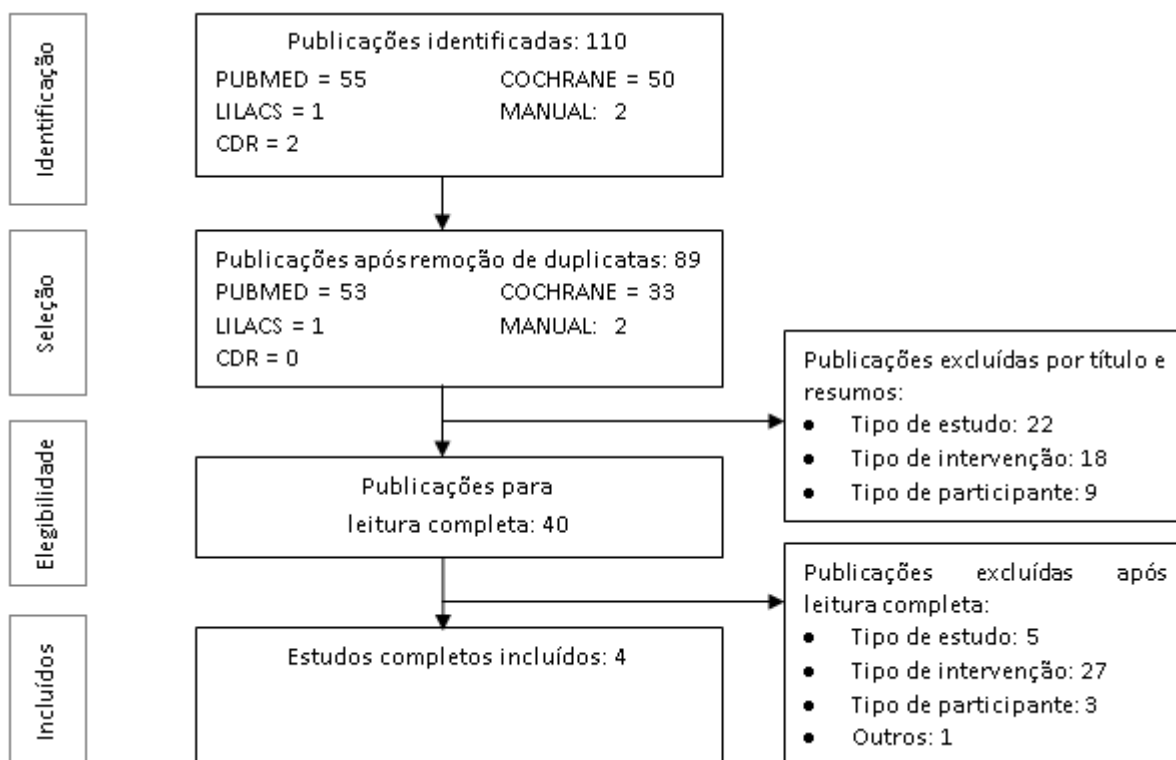
Base eletrônica	Estratégia de busca	Estudos
Medline (via Pubmed)	(((((prostatic disease OR prostatic cancer OR prostatic neoplasms OR prostatic hyperplasia OR prostatic carcinoma OR prostatic neoplasia OR prostate cancer OR prostate neoplasms OR prostate adenocarcinoma OR prostate hyperplasia OR prostate carcinoma OR prostate neoplasia[MeSH Terms])) AND (zytiga OR abiraterone OR abiraterone acetate OR avodart OR dutasteride OR 5-alpha-reductase inhibitors OR antiandrogens OR androgen antagonists[MeSH Terms])) AND Meta-analysis OR Systematic review[Publication Type]) AND (Portuguese OR English OR Spanish[Language]))	55
The Cochrane Library	((((MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees) OR (prostatic neoplasms) OR (prostatic hyperplasia) OR (prostatic carcinoma) OR (prostatic neoplasia) OR (prostate cancer) OR (prostate neoplasms) OR( prostate adenocarcinoma) OR (prostate hyperplasia) OR (prostate carcinoma) OR (prostate neoplasia)) AND ((zytiga OR abiraterone) OR (abiraterone acetate) OR (avodart) OR (dutasteride) OR (5-alpha-reductase inhibitors) OR (antiandrogens) OR (androgen antagonists))) <b>Filtro:</b> Cochrane Reviews, Other reviews	50
LILACS	((((câncer de próstata) OR (neoplasia prostática)) AND ((Dutasteride) OR (Abiraterone) OR (zytiga) OR (avodart))))	1
Centre for Reviews and Dissemination (CDR)	((((Prostatic neoplasms) AND ((Dutasteride) OR (Abiraterone)))) <b>Filtro:</b> DARE	2

As Avaliações de Tecnologias de Saúde (ATS) foram pesquisadas em sites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e das agências internacionais *National Institute for Clinical Excellence and Health* (NICE/Reino Unido), *Health Technology Assessment Programme* (NIHR/ Reino Unido) e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH/Canadá).

## 5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Crítérios de inclusão: Revisões sistemáticas com ou sem metanálise que avaliaram o uso de abiraterona para tratamento do câncer de próstata, ou o uso de dutasterida para a prevenção e tratamento do câncer de próstata, em pacientes do sexo masculino com o câncer (primeiro ou recorrente) ou em risco de desenvolvê-lo.

Crítérios de exclusão: Foram aplicados segundo o tipo de estudo (revisão narrativa de literatura; estudos de fase I ou II; apenas resumos), tipo de intervenção (avaliação de outros medicamentos; comparação de método de administração do medicamento) e tipo de pacientes (pacientes com hiperplasia benigna ou ginecomastia). Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências. Foram eliminados estudos em duplicatas e em seguida aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos, restando 40 estudos para leitura completa (**Figura 2**).



**Figura 2.** Fluxograma da seleção de estudos para a elaboração do PTC

Após leitura completa, foram selecionadas duas RS (uma sobre abiraterona e a outra sobre dutasterida) e dois ensaios clínicos randomizados (ECR), sendo os ECR incluídos



por meio de busca manual devido à ausência de RS sobre o uso de dutasterida para o tratamento de câncer de próstata.

## 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Para a avaliação da qualidade da evidência apresentada utilizou-se o sistema GRADE proposto pelo grupo *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation* (GUYATT *et al.*, 2008), conforme critérios estabelecidos para esta avaliação (Adendo 1). Uma sistematização da avaliação da qualidade das RS e ECR selecionados pode ser visualizada nos quadros 4 e 5, respectivamente. O desfecho avaliado como crítico para o julgamento foi a progressão da doença, por ter sido reportado em todos os estudos incluídos.

As duas as revisões sistemáticas incluídas apresentaram pergunta estruturada, busca adequada em bases de dados, metodologia reprodutível, análise de evidência direta, avaliação da qualidade dos estudos incluídos, consistência dos resultados entre os estudos e precisão dos resultados. Nenhuma RS fez análise de viés de publicação.

Wilt *et al.* (2010) incluíram três estudos que avaliaram a dutasterida e um deles não fez alocação sigilosa adequada na randomização. Dois estudos incluídos que analisaram pacientes com hiperplasia benigna da próstata, que não é considerada fator de risco para o câncer de próstata, não responderam completamente a pergunta da revisão, que se refere ao benefícios e malefícios dos inibidores da 5 $\alpha$ -redutase no tratamento do câncer de próstata.

Os ECR incluídos foram financiados pelo fabricante do medicamento avaliado e ambos declararam conflitos de interesse (SCHRODER *et al.*, 2013; FLESHNER *et al.*, 2012). Os autores de um deles declararam, ainda, que o financiador participou das etapas de coleta de dados, análise, interpretação e redação do artigo. Apesar de os resultados dos estudos serem precisos e favorecerem o uso da dutasterida, considerou-se não haver relevância clínica nos desfechos apresentados, uma vez que a sobrevida do paciente não foi avaliada, além disso, sabe-se que um atraso na progressão da doença não significa necessariamente maior sobrevida ou melhora dos sintomas. Nos dois estudos houve perda substancial de seguimento (mais de 30%).

Zhou *et al.* (2014) avaliaram a abiraterona e incluíram 10 estudos, sendo seis de ECR fase I ou II, dois ECR de fase III que foram analisados por metanálise e dois estudos de

avaliação econômica. Os dois ECR incluídos na metanálise foram avaliados adequadamente quanto à sua qualidade. Em alguns desfechos, como a progressão da doença, as metanálises apresentaram alta heterogeneidade, mas esta foi justificada pelos autores da revisão. Apesar de os ECR terem apresentado baixo risco de viés para os quesitos avaliados segundo a ferramenta da Colaboração Cochrane, a revisão sistemática apresentou algumas limitações, como o financiamento pela indústria dos dois ECR que foram incluídos na metanálise, o que pode influenciar a publicação dos resultados positivos. Outra limitação foi a grande perda de seguimento dos ECR, devido, possivelmente, ao estágio avançado da doença. Além disso, os dois ECR incluídos na metanálise utilizaram populações diferentes (quimioterapia prévia ou não) que apresentaram extensão da doença e o nível de PSA diferentes no início do tratamento e isso pode ter influenciado os resultados. Os autores desta RS consideraram como de alta qualidade as evidências apresentadas para a eficácia da abiraterona (sobrevida do paciente e o tempo para progressão da doença) e de moderada qualidade para os demais desfechos após avaliação pelo sistema GRADE. Quanto à segurança, a graduação de qualquer evento adverso de grau 3 ou 4 foi alta, enquanto a graduação dos eventos adversos que levaram à interrupção do tratamento ou à morte foi baixa. O estudo demonstrou que a qualidade da evidência foi diminuída principalmente devido à inconsistência e imprecisão.

**Quadro 4.** Parâmetros para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas.

ITENS*/ Estudo	Zhou <i>et al.</i> (2014)	Wilt <i>et al.</i> (2010)
Evidência direta?	Sim	Sim
Limitações importantes nos estudos incluídos?	Sim	Sim
Consistência dos resultados entre os estudos?	Sim	Sim
Precisão dos resultados adequada?	Sim	Sim
Livre de viés de publicação?	Sim	Sim
Qualidade da evidência	A	B

\*Itens considerados para a avaliação GRADE; A: Qualidade alta; B: Qualidade moderada; C: Qualidade baixa; D: Qualidade muito baixa.

**Quadro 5.** Parâmetros para avaliação da qualidade dos ensaios clínicos incluídos.

ITENS*/ Estudo	Schroder <i>et al.</i> , 2013	Fleshner <i>et al.</i> , 2012
O estudo apresenta limitações importantes?	Sim	Sim
Evidência direta?	Sim	Sim
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento?	Sim	Sim
Inconsistência?	Não	Não
Os desfechos apresentados são relevantes clinicamente?	Não	Não
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim	Sim
Qualidade da evidência	C	C

\*Itens considerados para a avaliação GRADE; A: Qualidade alta; B: Qualidade moderada; C: Qualidade baixa; D: Qualidade muito baixa.

## 7. RESULTADOS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

### 7.1 Descrição dos estudos

#### 7.1.1 Dutasterida

Foi incluída uma revisão sistemática da dutasterida como medicamento de prevenção do câncer de próstata (WILT et al., 2010) e dois ensaios clínicos do uso da dutasterida como tratamento para o câncer de próstata (FLESHNER et al., 2013; SCHRODER et al., 2012).

Wilt et al. (2010) desenvolveram uma revisão sistemática sem metanálise de ECR sobre o uso de inibidores da 5- $\alpha$ -redutase (finasterida e dutasterida) para prevenção do câncer de próstata. Foram incluídos três ECR que avaliaram a dutasterida 0,5 mg versus placebo ou tansulosina 0,4 mg, com um total de 17.400 participantes e variando de dois a quatro anos de acompanhamento. Entretanto, dois desses ECR (ROEHRBORN et al., 2010; ROEHRBORN et al., 2002) utilizaram pacientes com hiperplasia benigna da próstata e não foram inicialmente desenhados para avaliar a prevenção do câncer de próstata. O terceiro ensaio clínico (ANDRIOLE et al., 2010), chamado REDUCE (*REduction by DUtasteride of prostate Cancer Events*), utilizou pacientes em risco de câncer de próstata e foi examinado criteriosamente pela revisão.

Schroder et al. (2013) conduziram um ECR multicêntrico duplo-cego em 294 homens com idade abaixo de 85 anos e que tiveram falha no controle do nível de PSA após radioterapia ou prostatectomia radical para tratar o câncer de próstata clinicamente localizado. Os participantes eram virgens de tratamento farmacológico e foram randomizados na proporção de 1:1 para receber dutasterida (0,5 mg) ou placebo uma vez ao dia, durante dois anos. Todas as análises foram feitas pelo princípio de intenção de tratar.

Fleshner et al. (2012) conduziram um ECR em 65 centros dos Estados Unidos e Canadá com 302 homens entre 48 e 82 anos com câncer de próstata de baixo risco e que optaram por acompanhamento por meio de observação vigilante, sendo virgens de tratamento (i.e., não receberam quimioterapia, radioterapia ou terapia hormonal



prévias). Os participantes foram randomizados 1:1 em duplo-cego para receber dutasterida (0,5 mg) ou placebo uma vez ao dia, por três anos. As análises foram realizadas pelo princípio de intenção de tratar.

### **7.1.2 Abiraterona**

Para a avaliação da abiraterona encontrou-se uma revisão sistemática com metanálise que investigou a eficácia e a toxicidade desse medicamento associado à prednisona no tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração, comparado com placebo associado à prednisona (ZHOU et al., 2014).

Zhou et al. realizaram a busca até julho de 2013 e incluíram seis ECR de fase I e/ou II, que foram analisados apenas descritivamente, dois estudos de avaliações econômicas e dois ECR de fase III. As doses de abiraterona utilizadas variaram de 250 a 2.000 mg/dia e a de prednisona foi de 5 mg, duas vezes ao dia. Nos dois ECR de fase III, que foram incluídos na metanálise, foram feitas comparações entre: (i) abiraterona associada à prednisona versus placebo associado à prednisona em pacientes que realizaram quimioterapia prévia com docetaxel para o tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração; e (ii) abiraterona associada à prednisona versus placebo associada à prednisona em pacientes sem nenhum tipo de quimioterapia prévia para o tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração. Em ambos, a dose administrada de abiraterona foi de 250 mg (quatro comprimidos uma vez ao dia) e a de prednisona foi de 5 mg, duas vezes ao dia.

O número total de pacientes incluídos na metanálise foi de 2.283, sendo 1.343 que utilizaram abiraterona e prednisona e 940 que utilizaram somente prednisona (placebo). A duração desses dois ECR de fase III foi de, aproximadamente, 14 meses e as análises demonstraram heterogeneidade em vários resultados agrupados.

### **7.2 Resultados de eficácia e segurança**

Um resumo dos resultados dos estudos incluídos foi esquematizado na tabela 2 e os resultados detalhados da dutasterida e abiraterona e foram apresentados nas tabelas

2, 3, 4, e 5. A seguir, os resultados para ambas as tecnologias foram descritos segundo o desfecho avaliado:

**Tabela 2.** Tabela resumo dos principais desfechos avaliados e seus resultados

Tecnologia avaliada	Estudo	Comparação	Principais desfechos				
			Eficácia				Segurança
			Incidência do CaP	Progressão da doença	Resposta ao tratamento	Sobrevida do paciente	Eventos Adversos
Dutasterida	Wilt et al., 2010	Placebo; Tansulosina	Favorece dutasterida	-	-	NS	Favorece placebo
	Schroder et al., 2013	Placebo	-	Favorece dutasterida	Favorece dutasterida	-	NS
	Fleshner et al., 2012	Placebo	-	Favorece dutasterida	-	-	NS
Abiraterona	Zhou et al., 2013	Placebo + Prednisona	-	Favorece abiraterona	Favorece abiraterona	Favorece abiraterona	Favorece placebo

CaP: Câncer de próstata; NS: estatisticamente não significante.

### 7.2.1 Incidência do câncer de próstata

Este desfecho foi considerado apenas para a avaliação do uso de dutasterida como prevenção no câncer de próstata. Wilt et al. (2010) consideraram incidência de período a proporção de homens com câncer de próstata, comprovado por biópsia, detectado ao longo do período de acompanhamento dos ECR incluídos. Nos três ECR a dutasterida reduziu a incidência do câncer de próstata em comparação com placebo ou tansulosina (Tabela 3).

Os autores reportaram que, apesar de terem tido menor risco de câncer, os participantes do estudo REDUCE que receberam dutasterida apresentaram tumores em estágios mais avançados (escore de Gleason de 8 a 10) nos últimos anos do estudo, em proporção maior que os participantes do grupo placebo ( $p < 0,003$ ).

### 7.2.2 Progressão da doença

Os estudos avaliaram a progressão da doença como tempo para a progressão e porcentagem de indivíduos que apresentaram progressão do câncer. O tempo para progressão da doença foi definido como o número de dias entre o início do tratamento e a ocorrência de algum evento que indicasse progressão da doença, como, por exemplo, duplicação do PSA em relação a seu valor inicial ou mudança de estágio do câncer, comprovado por biópsia.

No estudo de Schroder et al. (2013), que avaliou a dutasterida, o desfecho “tempo para progressão” foi analisado utilizando teste de log-rank e os resultados foram apresentados em termos de redução no risco relativo (RR) de duplicação do valor de PSA em 24 meses após tratamento com dutasterida. A comparação entre os grupos da incidência do evento foi feita por meio de teste de Mantel-Haenszel. Os autores observaram que o medicamento retardou significativamente o tempo para duplicação de PSA, comparada com o placebo ( $p < 0,001$ ) (Tabela 4).

Fleshner et al. (2012), que também avaliaram a dutasterida, também utilizaram o teste de log-rank e apresentaram os resultados do desfecho tempo para progressão em termos de hazard ratio da progressão do câncer. Segundo os autores, o medicamento reduziu significativamente a progressão do câncer em comparação com placebo ( $p = 0,009$ ) (Tabela 4).

No estudo de abiraterona conduzido por Zhou et al. (2014), um total de 2.283 pacientes foram incluídos na metanálise e o desfecho “tempo para progressão”, em termos de duplicação do PSA, foi analisado utilizando *hazard ratio* (HR), e a presença de heterogeneidade por meio da estatística  $I^2$  ( $I^2 > 50\%$ ;  $p < 0,10$ ). Os autores observaram que o tratamento com a abiraterona associado à prednisona, em comparação com o placebo associado à prednisona, melhorou significativamente o tempo para progressão do PSA [HR = 0,55; (0,43, 0,70)], porém a heterogeneidade da análise entre os estudos foi significativa ( $I^2 = 73,5\%$ ,  $p = 0,052$ ) (Tabela 5).

### 7.2.3 Resposta ao tratamento

A resposta ao tratamento foi caracterizada por qualquer diminuição no valor de PSA ou aumento de <15% do valor inicial, após os 24 meses do estudo.

Schroder et al. (2013) relataram que a proporção de indivíduos que apresentaram resposta ao tratamento foi significativamente maior no grupo que recebeu dutasterida do que no grupo que recebeu placebo ( $p < 0,001$ ) (Tabela 4).

Zhou et al. (2014) demonstraram que, do total de 2.283 pacientes incluídos na metanálise, a taxa de resposta de PSA (um declínio de 50% ou mais no nível de PSA foi

baseado nos critérios do Grupo de Trabalho dos Ensaio Clínicos do Câncer de Próstata - PCWG2) aumentou significativamente no tratamento com a abiraterona mais prednisona em comparação com o placebo mais prednisona [Risco Relativo (RR) = 3,63 (1,72; 7,65)], porém a heterogeneidade entre os estudos foi significativa e elevada ( $I^2 = 90,9\%$ ,  $p = 0,001$ ) (Tabela 5).

#### **7.2.4 Sobrevida do paciente**

Em relação ao uso da dutasterida para prevenção do câncer de próstata, Wilt et al. (2010) descreveram que não houve diferença de mortalidade entre os grupos de tratamento, mas ponderaram que os estudos incluídos na revisão não foram desenhados para avaliar o impacto da dutasterida na sobrevida.

Para a sobrevida global (i.e. o tempo desde a randomização até a morte por qualquer causa) Zhou et al. (2014) demonstraram que este desfecho foi significativamente maior para pacientes tratados com abiraterona associada à prednisona, em comparação com o placebo associado à prednisona [HR = 0,74; (0,66, 0,84)]. Não foi detectada heterogeneidade entre os estudos ( $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,919$ ).

#### **7.2.5 Eventos adversos**

Os estudos reportaram incidência de eventos adversos, incluindo eventos graves, fatais e eventos que levaram ao abandono do estudo.

Os estudos de Schroder et al. (2013) e Fleshner et al. (2012) não mostraram diferenças estatísticas na incidência de eventos adversos entre a dutasterida e os demais grupos. No estudo de Schroder et al. (2013) doenças da mama foram mais comuns entre os indivíduos no grupo da dutasterida (7%) do que no grupo placebo (3%) e os eventos relacionados à função sexual foram raros e ocorreram com menor frequência no grupo da intervenção. Já no estudo de Fleshner et al. (2012) os eventos relacionados à função sexual ou doenças da mama foram mais comuns no grupo que recebeu dutasterida (24%) do que no grupo placebo (15%). Também no estudo de Wilt et al. (2010), o uso de dutasterida foi associado à ocorrência de disfunção sexual, redução de libido e abandono do tratamento.

A metanálise de Zhou et al. (2014) sugeriu que a incidência de qualquer evento adverso relacionado com o tratamento foi semelhante entre o grupo da abiraterona e o grupo do placebo [RR = 1,01; (0,98, 1,05)]. Os eventos adversos grau 3 ou 4 foram relatados em 33,0% pacientes no grupo abiraterona e em 32,2% do grupo placebo [RR= 1,15; (1,03, 1,30)]. Os riscos relativos de interrupção do tratamento devido aos eventos adversos e os eventos adversos que conduziram à morte não foram estatisticamente significantes.

A metanálise demonstrou que algumas das incidências de eventos de grau 3 ou 4, como a retenção de líquidos ou edema, hipocalemia e a hipertensão foram semelhantes em ambos grupos, já a incidência de distúrbios cardíacos foi maior em pacientes do tratamento com abiraterona do que nos que receberam o placebo mais prednisona [RR = 1,91 (1,23; 2,98)] (ZHOU et al., 2014).

Os autores observaram, ainda, que os eventos diarreia, artralgia, retenção de líquidos ou edema, hipocalemia, hipertensão e distúrbios cardíacos estavam entres os eventos adversos de grau 1 a 4 mais comuns no tratamento com a abiraterona mais prednisona em comparação com o placebo mais prednisona (ZHOU et al., 2014).

**Tabela 3.** Resultados dos estudos incluídos para prevenção do câncer de próstata com dutasterida

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) Dutasterida vs. Placebo
<b>Wilt <i>et al.</i> (2010)</b>	Revisão Sistemática		<b>Risco Relativo &lt;1 favorece o uso da dutasterida</b>
	3 ECR		
	<b>1 - Andriole et al. (2010):</b> Homens (n=8231), 50-75 anos, com alto risco de câncer de próstata. Dutasterida vs. Placebo	<b>Incidência do câncer de próstata</b>	<b>1: RR= 0.77 (0.70–0.85)</b> <b>2: RR= 0.66 (0.45–0.97)</b> <b>3: RR= 0.49 (0.31–0.77)</b>
<b>2 - Roehrborn et al. (2010):</b> Homens (n=4844), maiores de 50 anos, com hiperplasia benigna da próstata. Dutasterida vs. Tansulosina	<b>Sobrevida global</b>	<b>Proporção de morte:</b> <b>1: 1,7% vs. 1,9%; p=0,65</b>  <b>Resultados NS</b>	
<b>3 - Roehrborn et al. (2002):</b> Homens (n=4325), maiores de 50 anos, com hiperplasia benigna da próstata. Dutasterida vs. Placebo	<b>Eventos adversos</b>	<b>Descontinuação do tratamento:</b> <b>1: 4%vs. 2%; p&lt;0,001</b>  <b>Redução de libido:</b> <b>1: 3,3% vs. 1,6%; p&lt;0,001</b> <b>3: 4,2% vs. 2,1%; p&lt;0,001</b>  <b>Disfunção erétil:</b> <b>1: 9% vs. 5,7%; p&lt;0,001</b> <b>3: 7,3% vs. 4%; p&lt;0,001</b> <b>Resultados favorecem placebo</b>	

Limitações: Dois ECR incluídos não foram desenhados para responder à questão abordada na revisão sistemática. Apresentou alguns resultados para finasterida e dutasterida agrupados

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; IC: Intervalo de confiança; NS: Sem diferença estatisticamente significativa; RR: Risco relativo.

**Tabela 4.** Resultados dos estudos incluídos para tratamento do câncer de próstata com dutasterida. *Continua.*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) Dutasterida vs. Placebo
Schroder et al. (2013)	Ensaio clínico randomizado  Homens que sofreram falha no controle do nível de PSA após radioterapia ou prostatectomia radical para tratar câncer de próstata.  Dutasterida (n=147) vs. Placebo (n=147)  2 anos de acompanhamento	<b>Progressão da doença</b>	RR<1 favorece dutasterida  % dutasterida > % placebo favorece dutasterida (exceto o desfecho progressão da doença onde % dutasterida < % placebo que favorece a dutasterida)
			<u>Redução do RR com a dutasterida:</u> 66,1% (50,3–76,9); p<0,001
			<u>Incidência:</u> 28% vs. 57%; p<0,001
		<b>Resposta ao tratamento</b>	<u>12 meses:</u> 70% vs. 12%; p<0,001
			<u>24 meses:</u> 56% vs. 8%; p<0,001
			<u>Qualquer evento:</u> 66% vs. 65%
		<b>Eventos adversos</b>	<u>Impotência ou redução de libido:</u> 1% vs. 7%
			<u>Distúrbios na mama:</u> 7% vs. 3%
			<u>Eventos cardiovasculares:</u> 2,7% vs. 2,7%
			Resultados NS
Limitações: Comparação com placebo. Estudo financiado pelo fabricante da dutasterida. Não avaliou sobrevida do paciente. 36% de perda de seguimento.			



**Tabela 4.** Resultados dos estudos incluídos para tratamento do câncer de próstata com dutasterida. *Continuação.*

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%) Dutasterida vs. Placebo
Fleshner et al. (2012)	Ensaio clínico randomizado	Progressão da doença	HR <1 favorece dutasterida
	Homens entre 48 e 82 anos, com câncer de próstata de baixo risco e virgens de tratamento (quimioterapia, radioterapia ou terapia hormonal).		HR: 0,62 (0,43-0,89); p=0,009 Incidência: 38% vs. 48%; p=0,009
	Dutasterida (n=147) vs. Placebo (n=155)	Eventos adversos	Qualquer evento: 83% vs. 87%; p=0,34 Redução de libido: 7% vs. 4; p=0,21
	3 anos de acompanhamento		Disfunção erétil: 9% vs. 9%; p=1,00 Eventos cardiovasculares: 5% vs. 5%; p=0,79 Resultados NS

Limitações: Comparação com placebo. Estudo financiado pelo fabricante da dutasterida. Não avaliou sobrevida do paciente. 40% de perda de seguimento.

IC: Intervalo de confiança; NS: Sem diferença estatisticamente significante; RR: Risco relativo. HR: *hazard ratio*.

**Tabela 5.** Resultados dos estudos incluídos para o tratamento do câncer de próstata com abiraterona

Estudo	Tipo de estudo/população	Desfechos	Resultados (IC 95%)
<b>Zhou et al. (2014)</b>	Revisão Sistemática		Risco Relativo e Hazard Ratio <1 favorecem AB + Pred (exceto o desfecho resposta ao tratamento, onde RR>1 favorece a intervenção)
	Pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração		
	8 ECR fases I e II + 2 ECR fase III (Metanálise)	<b>Progressão da doença</b>	HR=0,55 (0,43; 0,70) I <sup>2</sup> =73,5%, p = 0.052
	<u>QT com DT</u>	<b>Resposta ao tratamento</b>	RR=3,63 (1,72; 7,65) I <sup>2</sup> =90,9%, p = 0,001
	AB + Pred (n= 797) vs. Placebo + Pred (n= 398)	<b>Sobrevida global</b>	HR=0,74 (0,66; 0,84) I <sup>2</sup> =0%, p=0,919
	Tempo mediano de acompanhamento= 20,2 meses		
	<u>Sem QT</u>		<b>Grau 1 a 4</b>
	AB + Pred (n= 546) vs. Placebo + Pred (n= 542)		<u>Diarreia</u> RR= 1,27 (1,06; 1,52) I <sup>2</sup> =0%, p=0,599
	Tempo mediano de acompanhamento= 22,2 meses		<u>Artralgia</u> RR= 1,22 (1,06; 1,41) I <sup>2</sup> =0%, p=0,722
		<b>Eventos adversos</b>	<u>Retenção de fluidos ou edema</u> RR= 1,28 (1,09; 1,50) I <sup>2</sup> =17,6%, p=0,271
		<u>Hipocalemia</u> RR= 1,61 (1,09; 2,37) I <sup>2</sup> =66,3%, p=0,085	
		<u>Hipertensão</u> RR= 1,56 (1,25; 1,94) I <sup>2</sup> = 0,0%, p=0,429	
		<u>Distúrbios Cardíacos</u> RR=1.27 (1,04; 1,56) I <sup>2</sup> = 0,0%, p=0,565	

Limitações: Comparação com placebo. Estudo financiado pelo fabricante da abiraterona. Os estudos apresentarem heterogeneidade.

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; I<sup>2</sup>: Heterogeneidade estatística; IC: Intervalo de confiança; NS: Sem diferença estatisticamente significativa OR: Odds ratio; RR: Risco relativo. HR: *hazard ratio*; QT: quimioterapia; DT: docetaxel; AB: abiraterona; Pred: prednisona.

## 7.3 Avaliações de Tecnologias de Saúde

### 7.3.1 Dutasterida

Em janeiro de 2011 o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) publicou uma avaliação sobre o uso de dutasterida para prevenção do câncer de próstata, mas a avaliação foi suspensa em abril de 2011 devido à retirada, pelo fabricante do Avodart® (GlaxoSmithKline), do pedido de licenciamento para esta indicação do medicamento. A evidência referente à indicação da dutasterida para prevenção do câncer de próstata foi baseada nos resultados do ensaio clínico randomizado REDUCE (REduction by DUtasteride of prostate Cancer Events), publicado no *The New England Journal of Medicine* (ANDRIOLE et al., 2010). O FDA conduziu sua reanálise dos resultados do REDUCE e concluiu, entre outras questões, que havia riscos reais de desenvolvimento de câncer de alto grau e que a maioria dos casos de câncer que foram prevenidos era de baixo risco, além dos estudos não fornecerem qualquer evidência de redução da mortalidade por câncer de próstata com o tratamento (HAMILTON E FREEDLAND, 2011). O comitê de medicamentos oncológicos do FDA votou contra a indicação da dutasterida para prevenção do câncer de próstata e o fabricante GlaxoSmithKline anunciou posteriormente que iria retirar pedidos de aprovação semelhantes em outros países (HAMILTON E FREEDLAND, 2011).

Em relação ao uso de dutasterida para o tratamento do câncer de próstata, não foram encontradas recomendações nas agências de ATS pesquisadas.

### 7.3.2 Abiraterona

A instituição britânica *National Institute for Health Research* (NIHR) publicou duas revisões de avaliações submetidas ao NICE pelo fabricante do Zytiga™ (Janssen) sobre seu uso no tratamento do câncer de próstata, uma em 2011 e outra em 2013. No relatório de 2011, os autores fizeram uma revisão da evidência de indicação da abiraterona para o tratamento de segunda linha do câncer de próstata metastático resistente à castração, com progressão da doença durante ou após falha na terapia com docetaxel (CONNOCK et al., 2011). Os autores avaliaram a evidência do fabricante

como convincente em termos de eficácia, na qual a abiraterona prolongou a sobrevivência (ganho de aproximadamente quatro meses de vida) e retardou a progressão do câncer, e de segurança, além de considerarem a terapia conveniente para o paciente por ser administrada oralmente (CONNOCK et al., 2011). As evidências, no entanto, foram retiradas de um único ensaio clínico randomizado, financiado pelo próprio fabricante, que comparou abiraterona associada à prednisolona com placebo mais prednisolona. A partir dessa revisão do NIHR, o NICE recomenda o uso de abiraterona associada à prednisolona ou prednisolona como opção no tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração somente se houver progressão da doença durante ou após falha na terapia com docetaxel (NICE, 2012).

O relatório do NIHR publicado em 2013 revisou a evidência submetida pela empresa Janssen sobre a indicação da abiraterona no tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração, em homens assintomáticos ou com sintomas leves, após falha da terapia de bloqueio androgênico e para quem a quimioterapia ainda não está clinicamente indicada (RIEMSMA et al., 2013). As evidências do fabricante foram retiradas de um ECR (abiraterona + prednisolona vs. observação vigilante + placebo + prednisolona) e os autores da revisão questionaram a não inclusão do docetaxel como comparador, uma vez que 50% dos participantes do ECR receberam docetaxel como terapia subsequente. Os autores também contestaram a validade dos resultados de custo-efetividade, dado que o modelo utilizado não foi suficientemente transparente (RIEMSMA et al., 2013). O relatório aponta para a necessidade de um ECR explorando a eficácia relativa da abiraterona seguida por docetaxel, em comparação com observação vigilante seguida por docetaxel, em homens com câncer de próstata metastático resistente à castração, assintomáticos ou com sintomas leves, após falha da terapia de bloqueio androgênico e para quem a quimioterapia ainda não está clinicamente indicada (RIEMSMA et al., 2013).

Uma agência da Áustria, *Ludwig Boltzmann Institute of Health Technology Assessment* (LBI-HTA), publicou em 2011 uma avaliação sobre o uso de abiraterona em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, previamente tratados com

esquemas contendo docetaxel. A avaliação incluiu um ECR (o mesmo estudo utilizado como evidência pela Janssen e avaliado pelo NIHR) para avaliar a eficácia e um estudo clínico não-controlado, de fase II, para avaliar a segurança (LBI-HTA, 2011). A agência expõe que o cabazitaxel, assim como a abiraterona, poderia ser utilizado após falha com docetaxel e discute a dificuldade ao se escolher uma terapia em relação à outra, devido à falta de evidência direta de comparação de eficácia. Dessa forma, a agência sugere que a escolha seja feita, dentre outras opções, considerando o impacto dos medicamentos na qualidade de vida do paciente, o que leva à necessidade de dados confiáveis de qualidade de vida para todas as opções de tratamento (LBI-HTA, 2011).

## 8. RECOMENDAÇÕES

A quimioterapia para o câncer de próstata está indicada em estágios mais avançados da doença, uma vez que o câncer clinicamente localizado deve ser tratado por meio de castração. Em pacientes com câncer metastático resistente à castração e que são sintomáticos, a quimioterapia deve ser iniciada rapidamente e, usualmente, é utilizado docetaxel como primeira linha.

As evidências avaliadas não sustentam a indicação da abiraterona previamente ao uso de docetaxel em pacientes virgens de quimioterapia, que são assintomáticos ou levemente sintomáticos, uma vez que não há estudos que comparem diretamente a eficácia desses dois medicamentos. Em um ECR incluído por Zhou et al. (2014) os pacientes eram virgens de quimioterapia quando iniciaram o tratamento com abiraterona, porém, ao decorrer do estudo, 50% dos participantes iniciaram terapia com docetaxel, dificultando a interpretação da eficácia da abiraterona sem o efeito de docetaxel. Isso resulta em uma recomendação fraca contra o uso da abiraterona para esta finalidade.

Na revisão sistemática avaliada, a abiraterona associada à prednisona teve resultado favorável ao seu uso em todos os desfechos de eficácia avaliados nos dois ECR que foram incluídos na metanálise. Os estudos apresentaram eventos adversos associados ao uso da abiraterona combinada à prednisona, mas a abiraterona foi considerada segura, sem nenhuma toxicidade inesperada evidente. Dessa forma, os desfechos avaliados apresentam relevância clínica, apesar de o comparador ter sido placebo e de os ECR incluídos terem sido financiados pelo fabricante da abiraterona.

Recomenda-se, portanto, fracamente o uso da abiraterona associada à prednisona, após falha terapêutica com docetaxel no tratamento do câncer metastático resistente à castração em pacientes sintomáticos. Por ser o câncer de próstata metastático resistente à castração muito debilitante, principalmente em homens idosos, é aconselhável, também, uma abordagem terapêutica multidisciplinar para o aconselhamento individual do paciente.

Atualmente, a dutasterida não apresenta indicação em bula para prevenção do câncer de próstata, devido ao risco de progressão da doença. Dessa forma, é fortemente recomendado que este medicamento não seja utilizado para este fim.

No que diz respeito ao uso da dutasterida para o tratamento do câncer de próstata, as fontes de evidências são dois ECR que, apesar de apresentarem boa qualidade metodológica, apresentaram importantes limitações, como o financiamento pela GlaxoSmithKline e considerável participação desta em todas as etapas dos estudos. Revisões sistemáticas já demonstraram que estudos financiados pela indústria farmacêutica tendem a mostrar resultados favoráveis a seus produtos quando comparados com estudos não financiados por essas empresas (BERO et al., 2007; LEXCHIN et al., 2003). Outras limitações importantes dos estudos incluem perdas de seguimento consideráveis e baixa relevância clínica dos desfechos avaliados, como a redução do PSA sanguíneo. O valor de PSA pode estar aumentado, em relação ao início do estudo, por outras condições que não a progressão do câncer de próstata, como hiperplasia benigna, prostatite ou instrumentação uretral (BASTANI et al., 2010). Além disso, um atraso na progressão da doença não significa necessariamente maior sobrevida ou melhora dos sintomas. As evidências incluídas, portanto, não são suficientes para garantir um balanço positivo entre os benefícios e malefícios relacionados à sua utilização, resultando em uma recomendação fraca contra o uso da dutasterida para o tratamento do câncer de próstata.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR – ANS. Rol de procedimentos e eventos em saúde 2014. Resolução Normativa - RN Nº 338, de 21 de outubro de 2013. Disponível em: <[http://www.fundaffemg.com.br/restrito%5Cdocto%5Crol\\_ans\\_associado.pdf](http://www.fundaffemg.com.br/restrito%5Cdocto%5Crol_ans_associado.pdf)> Acesso em: 30 jun. 2014

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. **Efeitos da Resolução CMED nº 02/04 no processo de análise de preços de novos medicamentos.** Gerência de Avaliação Econômica de Novas Tecnologias, 2013. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/31cbde804e311d5694ddb7c09d49251b/trabalho+balan%C3%A7o+resol+2.final.15.Jan.2013.pdf?MOD=AJPERES>> Acesso em: 24 jun. 2014

\_\_\_\_\_. **Resolução RE Nº 4.921, de 4 de novembro de 2011.** Registro de Medicamento e retificação de publicação, 2011. Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res4921\\_04\\_11\\_2011.html](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res4921_04_11_2011.html)> Acesso em: 24 jun. 2014

\_\_\_\_\_. Bulário Eletrônico. **Zytiga™.** Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4438962014&pIdAnexo=2075694](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4438962014&pIdAnexo=2075694)> Acesso em 26 jun. 2014(a)

\_\_\_\_\_. Bulário Eletrônico. **Avodart®.** Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2270682014&pIdAnexo=2000576](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2270682014&pIdAnexo=2000576)> Acesso em 26 jun. 2014(b)

\_\_\_\_\_. Bulário Eletrônico. **Jevtana®.** Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4974492014&pIdAnexo=2094250](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4974492014&pIdAnexo=2094250)> Acesso em 26 jun. 2014(c)

\_\_\_\_\_. Bulário Eletrônico. **Prolia®.** Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9081892013&pIdAnexo=1842564](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9081892013&pIdAnexo=1842564)> Acesso em 26 jun. 2014(d)

AMERICAN CANCER SOCIETY – ACS. **What is prostate Cancer,** 2013. Disponível em: <<http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/overviewguide/prostate-cancer-overview-what-is-prostate-cancer>> Acesso em: 26 jun. 2014 (a)

\_\_\_\_\_. **Prostate Cancer,** 2013. Disponível em: <<http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-staging>> Acesso em: 26 jun. 2014 (b)

AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION – AUA. **The Management of Localized Prostate Cancer: Patient Guide,** 2008. Disponível em: <<https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Prostate-Cancer-PatientGuide.pdf>> Acesso em: 26 jun. 2014

ANDRIOLE, G. et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. **N Engl J Med** 2010; 362:1192-1202.

AVERBECK, M. A. et al. Diagnóstico e tratamento da hiperplasia benigna da próstata. Revista da AMRIGS, Porto Alegre, n.54, v.4, p. 471-477, out.-dez. 2010.

BASTANI, B., et al. The effect of cystoscopy on PSA levels in patients with urologic diseases. **Int J Nephrol Urol,** n.2, p.251-4, 2010.



BERO, L. et al. Factors associated with findings of published trials of drug–drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. **PLoS Med** n.4, v.6, e184, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Subsecretaria de Planejamento e Orçamento. Plano Nacional de Saúde – PNS 2012-2015. Brasília, 2011. (Série B. Textos Básicos de Saúde).

CAVALCANTI, A. G. L. C. et al. **Projeto Diretrizes: Hiperplasia Prostática Benigna**, 2006. Disponível em: <[http://www.projetodiretrizes.org.br/5\\_volume/24-hiperpla.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/24-hiperpla.pdf)> Acesso em 26 jun. 2014

CIMINO, S. et al. Polyphenols: Key Issues Involved in Chemoprevention of Prostate Cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 8p., 2012. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/omcl/2012/632959/>> Acesso em 10 ago. 2014

CORADAZZI, A. L. et al. Manual de condutas 2011: câncer de próstata. **Rev Soc Bras Onc Clín**, p. 155-171, outubro de 2011. Disponível em: <[http://www.sbec.org.br/downloads/MANUAL\\_CONDUCTAS\\_2011.pdf](http://www.sbec.org.br/downloads/MANUAL_CONDUCTAS_2011.pdf)> Acesso em: 26 jun. 2014

CONNOCK, M. et al. **Abiraterone acetate for the treatment of metastatic, castrate-resistant prostate cancer following previous cytotoxic chemotherapy**: A Single Technology Appraisal. Warwick Evidence, 2011.

CORRÊA, L.A. et al. Câncer de Próstata: Fatores Prognósticos. **Sociedade Brasileira de Urologia**, 2006. Disponível em: <[http://www.projetodiretrizes.org.br/5\\_volume/08-cancerprogn.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/08-cancerprogn.pdf)> Acesso em: 27 jun. 2014.

CRIPPA, A., DALL’OGLIO, M. Doenças da próstata. **Rev Bras Med**, n.70, v.12, 2013.

D’AMICO, A. V. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. **JAMA**, 280: 969, 1998

DAMIÃO, R. et al. **Cancer de Prostata Metastático**: tratamento e complicações, 2006. Disponível em: <[http://www.projetodiretrizes.org.br/5\\_volume/06-Cancertrat.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/5_volume/06-Cancertrat.pdf)> Acesso em: 26 jun. 2014.

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO-DOU. **Resolução RE Nº 362, de 11 de outubro de 2004**: Avodart. 2004.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY – EMA. **Zytiga abiraterone acetate**, 2011. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002321/WC500112861.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002321/WC500112861.pdf)> Acesso em: 24 jun. 2014

\_\_\_\_\_. **Xtandi: enzalutamide**, 2013. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002639/WC500144999.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002639/WC500144999.pdf)> Acesso em: 26 jun. 2014. (a)

\_\_\_\_\_. **Provenge: autologous peripheral blood mononuclear cells activated with PAP-GM-CSF (sipuleucel-T)**, 2013. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002513/WC500151157.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002513/WC500151157.pdf)> Acesso em: 26 jun. 2014. (b)

\_\_\_\_\_. **Xofigo: radium-223 dichloride**, 2013. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002653/WC500156175.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002653/WC500156175.pdf)> Acesso em: 26 jun. 2014. (c)

FERRALDESCHI, R. et al. Abiraterone and Novel Antiandrogens: Overcoming Castration Resistance in Prostate Cancer. **Annu. Rev. Med.**, n.64, p.1–13, 2013.

FLESHNER, N. E. et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, n.379, p.1103–11, 2012.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. **NME Drug and New Biologic Approvals in 2001**. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/drugandbiologicapprovalreports/ucm081684.htm>> Acesso em: 24 jun. 2014.

\_\_\_\_\_. **FDA approves Zytiga for late-stage prostate cancer**. FDA NEWS RELEASE, 2011. Disponível em: <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm253055.htm>> Acesso em: 24 jun. 2014

\_\_\_\_\_. **FDA approves new treatment for a type of late stage prostate cancer**. FDA NEWS RELEASE, 2012. Disponível em: <<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm317838.htm>> Acesso em: 24 jun. 2014

\_\_\_\_\_. **Provenge (sipuleucel-T) suspension for intravenous use**, 2010. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM210031.pdf>> Acesso em 26 jun. 2014

\_\_\_\_\_. **Xofigo (radium Ra 223 dichloride) Injection, for intravenous use**, 2013. Disponível em: <[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/203971lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203971lbl.pdf)> Acesso em 26 jun. 2014

GOMES, R. et al. A prevenção do câncer de próstata: uma revisão da literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, n.13, v.1, p.235-246, 2008.

GRONBERG, H. Prostate cancer epidemiology. **Lancet**, n.361, v.9360, p.859-864, 2003.

GUYATT, G. *et al.* Grade: um consenso sobre a quantificação da qualidade das evidências e da força das recomendações. **BMJ**, Porto Alegre, v. 1, n. 2, p. 152-154, 2008.

HAMILTON, R.J. e FREEDLAND, S.J. 5- $\alpha$  reductase inhibitors and prostate cancer prevention: where do we turn now? **BMC Medicine**, n.9, v.105, 2011.

HEIDENREICH A. et al. **Guideline on Prostate Cancer**. European Association of Urology, 2013. Disponível em: <[http://www.uroweb.org/gls/pdf/09\\_Prostate\\_Cancer\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf)> Acesso em: 26 jun. 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. **Programa nacional de controle do câncer da próstata**: documento de consenso. Rio de Janeiro: INCA, 2002.

\_\_\_\_\_. **Câncer de próstata**. [texto na Internet] 2005. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>> Acesso em: 10 jun. 2014.

\_\_\_\_\_. **TNM Classificação de Tumores Malignos**, 7ª ed. 2010. Disponível em: <<http://www.cancer.org.br/tnm>> Acesso em: 27 jun. 2014

\_\_\_\_\_. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**, 2011. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc\\_do\\_cancer.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf)> Acesso em: 27 jun. 2014

\_\_\_\_\_. **Rastreamento do câncer de próstata**, novembro de 2013. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/rastreamento\\_prostata\\_resumido.2013.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/rastreamento_prostata_resumido.2013.pdf)> Acesso em: 26 jun. 2014

\_\_\_\_\_. **Informativo vigilância do câncer**, n. 3, maio/novembro 2012. Rio de Janeiro. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/informativo\\_vigilancia\\_cancer\\_n3\\_2012.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/informativo_vigilancia_cancer_n3_2012.pdf)> Acesso em: 26 jun. 2014.

\_\_\_\_\_. **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil**, página 33. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>. Acesso em: 22 jun. 2014. (a)

\_\_\_\_\_. **Diagnóstico do câncer de próstata** [texto na Internet]. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata/diagnostico\\_profissional](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata/diagnostico_profissional)> Acesso em: 26 jun. 2014. (b)

\_\_\_\_\_. **Tratamento do câncer de próstata** [texto na Internet]. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata/tratamento>> Acesso em: 26 jun. 2014. (c)

JÁCOME, A. A. A. et al. **Manual de Condutas 2011**. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Disponível em: <[http://www.sbec.org.br/downloads/MANUAL\\_CONDUTAS\\_2011.pdf](http://www.sbec.org.br/downloads/MANUAL_CONDUTAS_2011.pdf)> Acesso em: 24 jun. 2014.

JAMES, L. M. et al. **Prostate Cancer**. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®), version 2, 85p, 2014.

KLEIN, E. A.; THOMPSON, I. M. Chemoprevention of prostate cancer: an updated view. **World J Urol**, n.2, v.30 p. 189-194, 2012.

LEXCHIN, J. et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. **BMJ**, n.326, v.1167, 2003.

LUDWIG BOLTZMANN INSTITUTE OF HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT – LBI-HTA. **Abiraterone acetate (Zytiga™) as 2nd-line therapy for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel therapy**. Vienna: Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH, 2011.

MICROMEDEX® 2.0 [base de dados na Internet]. DRUGDEX® Evaluations. **Abiraterone acetate**. Disponível em: <[www.periodicos.capes.gov.br](http://www.periodicos.capes.gov.br)> Acesso em: 02 jul. 2014

MICROMEDEX® 2.0 [base de dados na Internet]. DRUGDEX® Evaluations. **Dutasteride**. Disponível em: <[www.periodicos.capes.gov.br](http://www.periodicos.capes.gov.br)> Acesso em: 02 jul. 2014

MOTTET, N. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. **Eur Urol**, n.59, v.4, p.572-583, 2011.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE – NICE. Clinical Guideline. **Prostate Cancer: diagnosis and treatment**. Evidence review. 2008 Feb.

\_\_\_\_\_. **Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen.** NICE technology appraisal guidance 259. 2012. Disponível em: [guidance.nice.org.uk/ta259](http://guidance.nice.org.uk/ta259). Acesso em: 20jun. 2014.

\_\_\_\_\_. Premeeting briefing – **Metastatic castrate-resistant prostate cancer: abiraterone.** December 2011. Disponível em: <<http://www.nice.org.uk/guidance/ta259/resources/prostate-cancer-metastatic-castration-resistant-abiraterone-following-cytotoxic-therapy-premeeting-briefing2>> Acesso em: 26 jun. 2014.

NARDI, A. C. et al. **Câncer de Próstata Metastático: Tratamento e Complicações.** Versão Preliminar: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Urologia, 2013. Disponível em: <[http://www.sbu.org.br/pdf/diretrizes/novo/cancer\\_de\\_prostata\\_metastatico.pdf](http://www.sbu.org.br/pdf/diretrizes/novo/cancer_de_prostata_metastatico.pdf)> Acesso em: 26 jun. 2014

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH – NIH. National Cancer Institute. **Targeted Therapies for Prostate Cancer Tutorial.** [texto na Internet] 2014. Disponível em: <[http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/targetedtherapies/prostatecancer\\_htmlcourse/page2](http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/targetedtherapies/prostatecancer_htmlcourse/page2)> Acesso em: 26 jun. 2014.

PARENTE P., PARNIS F., GURNEY H. Challenges in the sequencing of therapies for the management of metastatic castration-resistant prostate cancer. **Asia Pac J Clin Oncol.**, n.3, v.10, p. 205-215, 2014.

PETRYLAK D. P. et al. Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer. **N Engl J Med**, n.351, p.1513-1520, 2004

REHMAN, Y. e ROSENBERG, J. Abiraterone acetate: oral androgen biosynthesis inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer. **Drug Design, Development and Therapy**, n.6, p.13-18, 2012.

RIEMSMA, R et al. **Abiraterone for the treatment of chemotherapy naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: a Single Technology Appraisal.** York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd, 2013.

RODRIGUES G. et al. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. **Can Urol Assoc J.**, n.6, v.2, p.121–127, 2012.

ROEHRBORN C.G. et al.; ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. **Urology**, n.60, p. 434–41, 2002.

ROEHRBORN C.G. et al. CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. **Eur Urol**, n.57, p.123–31, 2010.

SANDHU, G. S. et al. Prostate cancer chemoprevention. **Semin Oncol**, n.3, v. 40, p. 276-285, June 2013.

SAPIENZA, M. T. et al. Retrospective evaluation of bone pain palliation after samarium-153-EDTMP therapy. **Rev. Hosp. Clin.**, vol.59, no.6, p.321-328, 2004.

SCHRODER, F. et al. Dutasteride Treatment Over 2 Years Delays Prostate-specific Antigen Progression in Patients with Biochemical Failure After Radical Therapy for Prostate Cancer: Results from the Randomised, Placebo-controlled Avodart After Radical Therapy for Prostate Cancer Study (ARTS). **European Urology**, n.63, p.779–787, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA – SBU. **Recomendações para o câncer de próstata 2013.** Disponível em: < <http://www.sbu.org.br/?noticias&id=1701>>. Acesso em: 27 jun. 2014-06-29

SROUGI, M. et al. Doenças da Próstata. **Rev Med**, n.87, v.3, p.166-77, 2008.

STERNBERG, C. N., et al. Progress in the treatment of advanced prostate cancer. **Am Soc Clin Oncol Educ Book**. P. 117-131, 2014.

TANNOCK, I.F., et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. **New Engl J Med**, n.351, v.15, p.1502-12, 2004.

TORRES, A.A. et al.; Grupo de trabalho de la Guía de Práctica Clínica sobre Tratamiento de Cáncer de Próstata. **Plan Nacional para el SNS del MSC**. Madrid: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS, 2008.

VIOLETTE, P. D., SAAD, F. S. Chemoprevention of Prostate Cancer: Myths and Realities. **J Am Board Fam Med**, n. 1, v. 25, p. 111-119, January-February 2012.

ZHOU, Z. et al. Abiraterone for Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: a Meta-analysis. **Asian Pac J Cancer Prev**, n.15, v.3, p.1313-1320, 2014.

WILT, T.J. et al. 5- $\alpha$ -Reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: an updated Cochrane systematic review. **BJU International**, n.106, p.1444-1451, 2010.

## ADENDO 1 – CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
<b>Qualidade da evidência</b>		
Limitações dos estudos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização;</li> <li>Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente;</li> <li>Análise não segue o princípio de intenção de tratar;</li> <li>Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%;</li> <li>Interrupção precoce por benefício.</li> </ul>	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados);</li> <li>Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação.</li> </ul>	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	<ul style="list-style-type: none"> <li>A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos.</li> </ul>	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	Há imprecisão quando: <ul style="list-style-type: none"> <li>Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos;</li> <li>O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito).</li> </ul>	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são: <ul style="list-style-type: none"> <li>Gráfico de funil (<i>funnel plot</i>) e sua análise visual ou através de teste estatístico;</li> <li>Realização de buscas mais completas e exaustivas.</li> </ul>	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
<b>Força da recomendação</b>		
Balço entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

**Representação da qualidade da evidência e força da recomendação**

Qualidade da evidência			Força da recomendação		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade	+++	B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2