

ABIRATERONA

Indicação: Câncer de próstata
metastático resistente à castração

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde
do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Porto Alegre, abril de 2019

ELABORAÇÃO

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS.

Conflitos de interesse:

Os autores não têm vínculo de qualquer natureza com fabricantes ou distribuidores de medicamentos, nem obtêm nenhum tipo de benefício com a comercialização ou uso de quaisquer das tecnologias de saúde citadas nesse parecer técnico.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	5
CONTEXTO	8
INTRODUÇÃO.....	11
QUESTÃO PICO.....	13
POPULAÇÃO.....	Error! Bookmark not defined.
TECNOLOGIA.....	13
TECNOLOGIAS COMPARADORAS	Error! Bookmark not defined.
DESFECHOS	Error! Bookmark not defined.
METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS.....	16
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE ESTUDOS	16
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE ESTUDOS	Error! Bookmark not defined.
TERMOS DE BUSCA E BASES DE DADOS PESQUISADAS	17
SELEÇÃO.....	18
AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	18
RESULTADOS.....	18
RESULTADOS DA BUSCA	18
FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS	Error! Bookmark not defined.
CARACTERIZAÇÃO E RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	20
SÍNTESE DE RESULTADOS POR DESFECHO	23
POPULAÇÃO.....	23
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS	24
SITUAÇÃO DA TECNOLOGIA NO BRASIL E NO MUNDO	24
RECOMENDAÇÕES	25
CONCLUSÕES	25
REFERÊNCIAS	30

Índice de ilustrações

Quadro 1- Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO)	9
Quadro 2 - Caracterização dos estudos incluídos (REVISÕES SISTEMÁTICAS).....	21
Quadro 3 - Desfechos e qualidade da evidência no contexto pós-quimioterapia com docetaxel.	23
Quadro 4- Desfechos e qualidade da evidência em pacientes virgens de quimioterapia.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*

ASCO – *American Society of Clinical Oncology*

CMED - *Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos*

CPMRC – *Câncer de Próstata Metastático Resistente à Castração*

DDT- *Diretriz Diagnóstica e Terapêutica*

DECIT- *Departamento de Ciência e Tecnologia*

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*

ECR – *Ensaio Clínico Randomizado*

EMA- *European Medicines Agency*

FDA – *Food and Drug Administration*

GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HR - *Hazard Ratio*

IC - *Intervalo de confiança*

LogHR - *Logaritmo de HR*

NICE – *The National Institute for Health and Care Excellence*

PCWG2 - *Prostate Cancer Working Group 2*

PICO – *Population, Intervention, Comparison, Outcomes (acrônimo)*

PSA - *Antígeno Prostático Específico*

PTC – *Parecer Técnico Científico*

RECIST - *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

SLPR - *sobrevida livre de progressão radiológica*

SUS- *Sistema Único de Saúde*

RESUMO EXECUTIVO

Título/Pergunta: Para pacientes com câncer de próstata avançado (metastático) resistente à castração (privação androgênica), submetidos ou não à quimioterapia, o uso de abiraterona é mais efetivo que a alternativa de tratamento, considerando-se o efeito em desfechos clínicos relevantes para o paciente?

População-alvo: Pacientes com câncer de próstata metastático resistente a castração virgens de quimioterapia, e pacientes com progressão após quimioterapia à base de docetaxel.

Tecnologia: abiraterona (na dose de 1000 mg/dia por via oral) + prednisona

Comparador: pacientes sem quimioterapia prévia com boa performance clínica: docetaxel + prednisona; pacientes não candidatos a quimioterapia por má performance: placebo mais prednisona. Pacientes que progrediram após quimioterapia (docetaxel) e com boa performance: mitoxantrona+prednisona; com má performance (não candidatos a quimioterapia): placebo + prednisona.

Busca e análise de evidências científicas de eficácia comparativa: Para avaliação de eficácia e segurança foram feitas buscas por estudos científicos nas bases de dados do PubMed, *The Cochrane Library*, EMBASE e *Centre for Reviews and Dissemination*; inicialmente foi realizada busca por estudos de síntese de evidências (revisões sistemáticas com ou sem metanálise). A busca adicional por ensaios clínicos não incluídos nas revisões sistemáticas não obteve resultados. Adicionalmente, foi consultada a base ClinicalTrials.gov com vistas a identificar ensaios clínicos finalizados ou em andamento potencialmente elegíveis e não localizados nas buscas anteriores; não foram localizados estudos adicionais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídas 5 revisões sistemáticas. Os principais achados foram: Abiraterona pré-quimioterapia (primeira linha): Revisão sistemática incluiu um ensaio clínico randomizado comparando abiraterona versus prednisona + placebo em pacientes pouco sintomáticos e com boa *performance* clínica com doença metastática óssea resistente à castração (apenas hormonioterapia prévia). Observou-se benefício de cerca de 8 meses na sobrevida livre de progressão radiológica (16 *versus* 8 meses até progressão radiológica); não se observou aumento estatisticamente significativo da sobrevida total na análise interina e na análise final, após quebra de protocolo, houve aumento na sobrevida total de cerca de 5 meses. A certeza da evidência foi classificada como moderada. Não foram identificados ensaios clínicos randomizados comparando diretamente abiraterona com docetaxel nesta população. Os achados de revisões sistemáticas com comparação indireta entre estas duas alternativas sugerem que a abiraterona não seja superior ao tratamento com docitaxel.

Abiraterona pós-quimioterapia (segunda linha): Ensaio clínico randomizado comparando abiraterona versus prednisona + placebo mostrou benefício de cerca de 4 meses (14,8 *versus* 10,4 meses) na sobrevida quando a abiraterona foi utilizada após falha com docetaxel em pacientes com doença metastática resistentes à castração (alta certeza no corpo final das evidências). Não foram localizados estudos comparando abiraterona com outras alternativas de quimioterapia, como por exemplo a mitoxantrona.

Recomendação quanto ao uso da tecnologia:

- Câncer de próstata metastático resistente à castração (privação androgênica) sem uso de docetaxel prévio (1ª. linha): recomendação desfavorável ao uso.
- Câncer de próstata metastático resistente à castração (privação androgênica) com progressão após docetaxel (2ª. linha): recomendação favorável ao uso em pacientes com boa performance clínica, condicionada à demonstração de tratamento com docetaxel por pelo menos 4 ciclos.

A equipe técnica do Projeto fará o monitoramento de novas tecnologias para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

1. CONTEXTO

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real.(1) Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde.(2) Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós- operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e a segurança da abiraterona para tratamento do câncer de próstata metastático resistente à terapia de privação androgênica (castração cirúrgica ou farmacológica). Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) da abiraterona em termos de desfechos clínicos relevantes para o paciente, quando comparada a alternativas de tratamento disponíveis no SUS, quais sejam, a quimioterapia com docetaxel, no caso dos pacientes que progrediram após castração e são virgens de quimioterapia, ou a quimioterapia com mitoxantrona no caso daqueles que, além de resistentes à castração, progrediram após quimioterapia com docetaxel. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia, efetividade e segurança da abiraterona especificamente para o tratamento de câncer de próstata resistente à castração farmacológica ou cirúrgica, devendo-se considerar-se que a avaliação desse medicamento para outras doenças extrapola o escopo (delimitado na pergunta PICO) deste parecer.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde.(3)

Pergunta estruturada (“QUESTÃO PICO”)

Foi utilizada a metodologia PICO de elaboração de pergunta de pesquisa, a fim de nortear a busca por evidências que respondam a questão clínica. Desta forma, estabeleceu-se a seguinte pergunta clínica (estrutura no Quadro 1):

“Em pacientes com câncer de próstata metastático resistente a castração (que progrediu apesar de níveis de testosterona < 50 ng/dL), que são virgens de quimioterapia, ou que progrediram durante ou após quimioterapia (sendo pelo menos um esquema com docetaxel), a abiraterona, na dose de 1000 mg/dia associada a prednisona 10 mg/dia, é superior em termos de efeitos sobre desfechos clínicos relevantes para o paciente às alternativas de tratamento disponíveis no SUS, quais sejam, quimioterapia com docetaxel, prednisona em uso regular para os não candidatos a quimioterapia, e mitoxantrona para os que falharam/progrediram após docetaxel?”

Quadro 1. Eixos norteadores para elaboração da pergunta (PICO)

<p>População (Características de grupo de indivíduos que se espera beneficiar com a tecnologia demandada)</p>	<p>Pacientes com câncer de próstata metastático resistente a castração (níveis de testosterona < 50), que se apresentam sintomáticos ou pouco sintomáticos, nos seguintes cenários clínicos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ainda não foram submetidos a quimioterapia (contexto 1), ou 2. Já foram submetidos a quimioterapia e progrediram durante ou após quimioterapia, sendo pelo menos um esquema com docetaxel (contexto 2)
<p>Intervenção (tecnologia) (Medicamento que está sendo demandado)</p>	<p>Abiraterona + prednisona</p>
<p>Comparações (Tratamento previamente disponível no SUS para cada fase da doença; na ausência de alternativas de tratamento eficazes, comparar com placebo)</p>	<p><u>Contexto 1</u> (sem quimioterapia prévia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes em bom estado funcional (boa performance): docetaxel. • Pacientes em estado funcional ruim (má performance): Prednisona em uso regular; <p><u>Contexto 2</u> (receberam previamente quimioterapia com</p>

	<p>docetaxel):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes em estado funcional ruim (má performance): Prednisona 10 mg em uso regular; • Pacientes em bom estado funcional (boa performance): quimioterapia com mitoxantrona. <p>Em todos os cenários clínicos aqui descritos a hormonioterapia é mantida, bem como a prednisona na dose de 10 mg; o paciente deve receber concomitantemente o melhor tratamento suportivo (tratamento de dor, desconforto, medidas nutricionais, etc.)</p>
<p>Desfechos (Outcomes)</p> <p>Eventos de saúde experimentados pelos pacientes tratados a ser melhorados/reduzidos com a intervenção demandada</p>	<p>Desfechos de eficácia:*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida total – crítico • Qualidade de vida – importante • Sobrevida livre de progressão radiológica (SLPR)- pouco importante <p>Desfechos de segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos graves e não graves (importantes, uma vez que relacionados à qualidade de vida)

* Para a aferição de desfechos foram incluídos estudos atendendo aos seguintes critérios: estudos que avaliaram o número de sobreviventes após um ano do início do tratamento, na análise por intenção de tratar (sobrevida total); estudos que usaram exames de imagens sequenciais, definidas pelos critérios de PCWG2 (*Prostate Cancer Working Group 2*) para lesões ósseas e *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) modificado para lesões em partes moles (sobrevida livre de progressão radiológica (SLPR)); estudos com avaliação de qualidade de vida por instrumento padronizado e validado.

2. INTRODUÇÃO

2.1 CONDIÇÃO CLÍNICA

O câncer de próstata é uma neoplasia hormônio-dependente que afeta homens na sua maioria a partir dos 50 anos, sendo o segundo tipo de câncer mais frequente no sexo masculino. Está à frente de qualquer outro tipo de neoplasia, exceto dos tumores não melanocíticos de pele. Para o Brasil, para 2016 e 2017, foram estimados 61.200 casos novos de câncer de próstata, correspondendo a um risco estimado de 62 casos novos a cada 100 mil homens. (4)

O adenocarcinoma é o tipo histológico encontrado na grande maioria (95%) dos casos de neoplasia maligna de próstata. De maneira análoga ao câncer de mama, o câncer de próstata é uma neoplasia maligna hormônio-dependente. Andrógenos são promotores do crescimento de células prostáticas normais e tumorais. Normalmente 90-95% da testosterona é produzida nas células de Leydig dos testículos. Outros 5-10% da testosterona sistêmica são produzidos pelas glândulas adrenais.(4, 5)

O tratamento do câncer de próstata depende basicamente do estágio (grau de acometimento ou carga de doença) e das condições do indivíduo. Nas fases iniciais da doença a cirurgia tem grande importância, sendo curativa nas neoplasias restritas à próstata. Já para homens com câncer de próstata metastático o padrão de tratamento há décadas vem sendo a terapia de privação androgênica, que pode ser realizada por meio de orquiectomia (cirurgia de remoção dos testículos) ou com medicamentos. Terapia citotóxica (quimioterapia) à base de docetaxel e radioterapia são indicados para pacientes cuja doença deixou de responder à supressão androgênica.

O câncer de próstata pode ser classificado em localizado, localmente avançado e avançado (metastático).(4) Pacientes com doença localizada (doença restrita à próstata, sem invasão direta de vesículas seminais ou outros órgãos) são considerados potencialmente curáveis. O tratamento cirúrgico (prostatectomia radical) é o único método de tratamento avaliado por ensaios clínicos que reduz a progressão para metástases e a mortalidade, de forma que, ainda hoje, é considerado o tratamento padrão-ouro (com melhores desfechos, contra o qual os mais recentes devem ser comparados) para tumores localizados.(4) Em pacientes com doença localizada de baixo risco, em que há expectativa de vida de 10 ou mais anos, existe ainda a possibilidade de vigilância ativa, em que eventuais sinais de progressão são monitorados por meio de exames (como dosagens seriadas do antígeno prostático específico (PSA) e toque retal), conjuntamente com biópsias prostáticas anuais. As condutas

terapêuticas específicas (cirurgia, radioterapia e terapia de privação androgênica) são tomadas conforme a evolução. Pacientes que não querem ou não podem se submeter à prostatectomia radical podem ser tratados com associação de radioterapia externa com hormonioterapia (privação androgênica) com intenção curativa. Terapia de privação androgênica não é recomendada como monoterapia para o tratamento de pacientes com doença localizada.(4, 6)

A eficácia da cirurgia é menor em pacientes com doença localmente avançada (extensão do tumor além da cápsula prostática, com invasão de vesículas seminais ou outros órgãos adjacentes, mas sem metástases à distância); há maior risco de recidiva em relação à doença localizada. Dessa forma, com vistas a reduzir a aumentar as taxas de resposta e reduzir risco de recidiva, lança-se mão de várias opções de tratamento, incluindo cirurgia, radioterapia e hormonioterapia, de forma combinada simultânea ou sequencial. Pacientes com câncer de próstata localmente avançado que inicialmente não são candidatos a tratamento com essas opções (por problemas clínicos ou por não desejarem tratamento radical), podem ficar sob “vigilância ativa”, com indicação de hormonioterapia ou radioterapia conforme sinais de progressão. (4)

Pacientes com câncer de próstata metastático são considerados incuráveis, e o tratamento nesses casos é considerado paliativo; nesta fase a sobrevida média é de 1-3 anos. A cirurgia de ressecção da próstata não é eficaz nos casos de câncer de próstata metastático, uma vez que já existe disseminação sistêmica da doença. Diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) recomendam a terapia de privação androgênica (hormonioterapia) como a terapêutica de primeira escolha para pacientes com doença metastática.(7) Essa posição está alinhada com aquela da Diretriz Diagnóstica e Terapêutica (DDT) de câncer de próstata do Ministério da Saúde, segundo a qual, nos casos que se detecta metástases à distância, assim como nos casos recidivados (tumores que recorrem após tratamento primário curativo), a terapêutica se baseia na manipulação hormonal, com o objetivo de bloqueio da produção de testosterona a níveis de castração (abaixo de 50 ng/mL ou 1,7 nmol/L de testosterona sérica). Esse bloqueio pode ser obtido cirurgicamente por meio de orquiectomia bilateral (castração cirúrgica) ou com medicamentos hormonioterápicos (antagonistas de gonadotrofinas, antiandrogênios, estrógenos); o bloqueio é dito máximo ou completo quando combina um medicamento com ação antiandrogênica periférica à castração (cirúrgica ou farmacológica, com antagonistas de gonadotrofinas). A hormonioterapia também pode ser feita de forma escalonada, com o acréscimo de diferentes classes de medicamentos à medida que ocorre a progressão do tumor.(4)

Em pacientes com doença metastática, a terapia de privação androgênica produz respostas temporárias em até 95% dos casos, entretanto em algum momento a doença

progride em praticamente todos os pacientes. Praticamente todos os homens com doença metastática vão desenvolver doença progressiva após cerca de 2-3 anos de privação androgênica, sendo então considerados com câncer de próstata resistente à castração/terapia de privação androgênica. Nesta fase da doença a opção de tratamento passa a ser a quimioterapia, indicada quando os pacientes estão sintomáticos. Nesse contexto, o uso de taxanos (basicamente docetaxel) levou a aumento da sobrevida total de cerca de 3-4 meses em estudos clínicos, comparativamente à quimioterapia com mitoxantrona. Em um estudo com 1006 homens com doença metastática resistente à castração, docetaxel em associação com prednisona administrado a cada três semanas levou a maior sobrevida média (18,9 meses) comparativamente a mitoxantrona mais prednisona (16,5 meses). Apesar de haver mais efeitos adversos com docetaxel, o controle de dor e a qualidade de vida foram maiores do que os obtidos com mitoxantrona. A mitoxantrona, entretanto, continua sendo uma opção de tratamento quimioterápico recomendada em diretrizes nacionais e internacionais para pacientes metastáticos resistentes à castração.(7) A hormonioterapia é mantida mesmo após demonstração de progressão.

Atualmente se sabe que nos tumores que progridem após manipulação hormonal as células tumorais continuam a expressar receptores hormonais. Além disso, mesmo em situação de bloqueio completo da testosterona, outros androgênios, como deidroepiandrosterona, diidrotestosterona e androstenediona, permanecem nos tecidos intratumorais em níveis suficientemente altos para ativar vias de sinalização androgênica nas células cancerosas, e conseqüentemente promover o crescimento tumoral.(7-9)

2.2 A TECNOLOGIA

Abiraterona é um inibidor hormonal seletivo, que atua inibindo uma enzima intracelular (citocromo p450 17 α), assim bloqueando a conversão de precursores mineralocorticoides (pregnelonona e progesterona) em precursores de glicorticoides e de testosterona nos testículos, nas adrenais e no tecido tumoral prostático. A inibição da produção de androgênios prova as células tumorais de importante sinalização para o crescimento celular. O mecanismo de ação da abiraterona difere daquele dos medicamentos antiandrogênicos, que agem bloqueando a ligação de androgênios aos receptores celulares.

A abiraterona é administrada oralmente na dose de 1000 mg/dia. Prednisona 10 g/dia é administrada conjuntamente durante o tratamento com abiraterona a fim de reduzir complicações decorrentes do bloqueio enzimático nas adrenais, principalmente hipocalcemia e hipertensão.

A abiraterona é registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com o nome comercial ZYTIGA™. Conforme a bula brasileira, o medicamento, em combinação com prednisona ou prednisolona, é indicado para:

- 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.

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

A verificação do histórico de liberação por agências sanitárias internacionais mostra que a abiraterona está disponível na União Europeia, nos Estados Unidos, na Austrália e no Japão, entre outros. Em 2011 a abiraterona foi aprovada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para uso em combinação com prednisona ou predisolona no tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração, em homens cuja doença progrediu durante ou após quimioterapia com docetaxel. A aprovação considerou os resultados de um ensaio clínico (COU-AA-301 trial; BONO et al, 2011), que observou um aumento de sobrevida média de cerca de 4 meses nessa população. Esse estudo incluiu 1195 pacientes que progrediram após receber docetaxel e tinham escores de performance ≤ 2 , conforme o instrumento *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), significando baixo comprometimento funcional, e observou aumento significativo da sobrevida total no grupo que recebeu abiraterona quando comparado com o grupo que recebeu placebo + prednisona (14,8 versus 10,4 meses, HR 0,65; CI 95% 0,54–0,77 $p < 0,0001$). Dados foram abertos na análise interina, com pouco mais de 12 meses de seguimento, por haver evidência de superioridade em termos de sobrevida. (9, 10)

Em 2013, com base em ensaio clínico com pacientes virgens de quimioterapia (COU-AA-302, $n = 1088$), a indicação terapêutica foi ampliada pelo FDA para incluir o uso de abiraterona em pacientes com câncer de próstata metastático que se encontram assintomáticos ou levemente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica.(11) Esse estudo incluiu pacientes com progressão da doença após castração, com boa performance (ECOG ≤ 1), e pouco sintomáticos (*Brief Pain Inventory-Short Form* de 0-3). A sobrevida livre de progressão radiológica foi 16,5 meses versus 8,3 meses no grupo controle, em que os pacientes receberam apenas prednisona (IC 95% 0,45 -0,62; $P < 0.001$). Também retardou o declínio da performance clínica e o início do tratamento quimioterápico (25,2 meses no grupo abiraterona e 16,8 meses no grupo controle; OR 0,58; IC 95% 0,49-0,69; $P < 0.001$). O protocolo do estudo foi precocemente quebrado, permitindo a perda de cegamento e a mudança dos pacientes do grupo placebo para o grupo abiraterona. Uma das

críticas ao estudo, publicada no *European Urology*, diz respeito à relevância clínica de retardar o início da quimioterapia. Isso porque após a falha da abiraterona a alternativa de tratamento permanece sendo a quimioterapia com docetaxel, e há evidências de que o docetaxel é mais efetivo justamente em pacientes com menos dor no início do tratamento.(12) Outra limitação metodológica foi a forma de aferição de progressão radiológica, que foi feita pelos investigadores, e não por aferidor externo e cego ao grupo de tratamento. Na análise interina, realizada antes de quebra de protocolo, não se observou aumento estatisticamente significativo na sobrevida total. Na análise final, entretanto, conduzida após a quebra de protocolo, verificou-se benefício estatisticamente significativo da abiraterona também na sobrevida total (HR 0,81; 0,70-0,93).

Efeitos adversos da abiraterona são na sua maioria relacionados ao aumento da atividade mineralocorticoide. Infecção no trato urinário, hipocalemia, fadiga, hipertensão e edema periférico ocorrem em mais de 10% dos pacientes. Em dois grandes ensaios clínicos, 99% dos pacientes apresentaram efeitos adversos, e 77-78% dos pacientes tiveram efeitos adversos relacionados ao medicamento. Insuficiência adrenal, considerada um efeito adverso grave, ocorreu em menos de 1% dos casos. Em relação à toxicidade cardíaca, a proporção de pacientes com prolongamento do intervalo QT corrigido (maior que 30 ou 60 ms) foi maior no grupo abiraterona do que no grupo placebo, recomendando-se especial cautela em pacientes com histórico de doença cardíaca. Não foram encontrados alertas pós-comercialização no sítio eletrônico do FDA.

Aspectos econômicos

A abiraterona possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) no valor de 7.253,57 (250 mg, frasco com 120 comprimidos). O custo mensal do tratamento é de cerca de R\$ 217.607,1 reais. Uma vez indicado, o medicamento é utilizado continuamente por tempo indeterminado.

Tecnologias comparadoras

(a) Progressão em pacientes virgens de quimioterapia:

Pacientes com câncer de próstata metastático que apresentam progressão (sinais e sintomas de progressão, confirmados por resultados de exames de imagem e antígeno prostático específico no sangue) após castração (privação hormonal) e que apresentam boa performance clínica (resultado do escore ECOG até 2, bom estado geral, sem outras doenças

graves associadas) são tratados com quimioterapia à base de docetaxel, que mostrou benefício na sobrevida neste contexto. Pacientes com mau desempenho clínico recebem o melhor tratamento de suporte, composto por analgesia, bifosfonados para dor óssea, etc. (ver escore ECOG-anexo 1). Em pacientes que não toleram docetaxel, mitoxantrona pode ser considerada.(5, 6, 8)

(b) Progressão em pacientes pós-quimioterapia

Pacientes que progridem após docetaxel tem poucas opções de tratamento; estas incluem tratamento suportivo e sintomático (principalmente para a redução de dor óssea), à base de analgésicos, radioterapia e medicamentos bifosfonados (para evitar dor e progressão de metástases ósseas), tratamento de infecções e outras complicações intercorrentes, etc. Em pacientes com boa performance, além de tratamento suportivo e sintomático pode ser considerada quimioterapia adicional com mitoxantrona, ou com cabazitaxel. Este último é um taxano mais recentemente desenvolvido, que se mostrou superior a mitoxantrona em estudo clínico não cego em termos de aumento de sobrevida total, e semelhante no controle da dor. (8)

3. METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE ESTUDOS

(a) Desenho de estudos

Buscaram-se as evidências oriundas de revisões sistemáticas com ou sem metanálise que incluíram ensaios clínicos randomizados duplo-cegos. Na sua ausência, seriam buscados estudos clínicos primários.

Foram excluídas revisões sistemáticas com busca em menos de duas bases, que não relataram medidas de efeito especificamente para abiraterona (apenas por grupo terapêutico, como “inibidores androgênicos de nova geração”), bem como aquelas consideradas desatualizadas (com mais de 5 anos de publicação ou com atualização disponível).

(b) População

Pacientes com câncer de próstata metastático resistente a castração, isto é, com doença que progrediu em vigência de bloqueio hormonal completo, sendo este farmacológico ou cirúrgico, que se encontram nas seguintes situações:

- Pacientes ainda não foram submetidos (“virgens” de) a quimioterapia;
- Pacientes já foram submetidos a quimioterapia, com progressão durante ou após tratamento quimioterápico, sendo pelo menos um dos esquemas quimioterápicos com docetaxel.

Progressão é definida como:

a. Progressão bioquímica em três medidas consecutivas do antígeno prostático específico (PSA) em indivíduo testosterona sérica compartível com castração (inferior a 50 ng/ml ou 1,7 nmol/L), com um PSA acima de 2 ng/mL); ou

b. Progressão radiológica em indivíduo com níveis de testosterona de castração, progressão essa definida pelo surgimento de duas ou mais lesões ósseas na cintilografia óssea ou aumento de lesões de tecidos moles aferida pelo método *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST).(4)

(c) Intervenção

Uso de abiraterona em dose preconizada.

3.2 DESFECHOS

Com base na análise de literatura e reunião com consultor *ad hoc* especialista em Urologia, foram definidos como desfechos importantes e críticos os seguintes: sobrevida global, qualidade de vida, sobrevida livre de progressão e eventos adversos/toxicidade.

3.3 BUSCA POR ESTUDOS E BASES DE DADOS PESQUISADAS

Foi realizada busca nas bases MEDLINE (via PubMed), The Cochrane Library, *Centre of Reviews and Dissemination* (CRD) e EMBASE, objetivando-se encontrar revisões sistemáticas/metanálises e ensaios clínicos randomizados, consideradas as evidências científicas de melhor qualidade (**Anexo 2**).

Foi realizada busca adicional no MEDLINE (via PubMed) por ensaios clínicos potencialmente não incluídos nas revisões sistemáticas, a fim de atualizar as buscas das revisões localizadas (a partir de junho de 2016 para contexto pós-docetaxel e a partir de setembro de 2017 para contexto pré-quimioterapia).

Foi efetuada busca adicional por diretrizes no portal da agência inglesa NICE-UK. Não foram encontrados na base de dados Clinical Trials.gov ensaios clínicos finalizados, com resultados publicados, que não tenham sido incluídos nas revisões sistemáticas selecionadas.

Seleção de estudos

A seleção dos estudos foi feita de forma independente mediante leitura dos resumos e títulos, por dois membros do núcleo; discrepâncias foram resolvidas por meio de reunião de consenso, aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos.

3.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

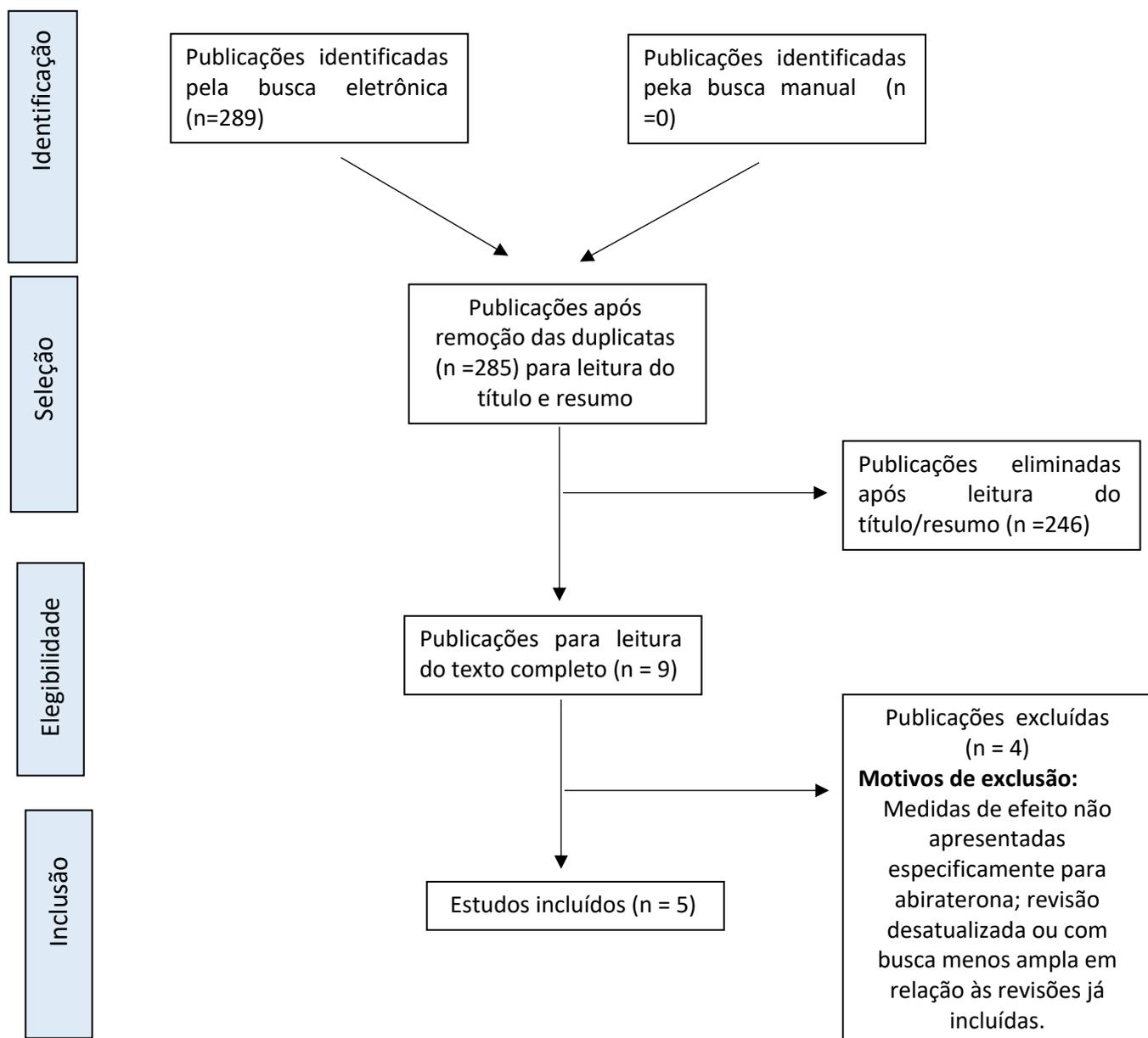
A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi realizada por meio da ferramenta AMSTAR-2.

4. RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DA BUSCA

Foram selecionadas para leitura na íntegra nove revisões sistemáticas. Foram excluídas quatro, por não apresentarem as medidas de efeito específicas para abiraterona ou estarem desatualizadas (Roviello G 2016a e Roviello G 2016b; Yi 2016, Perletti, 2015). Deste modo, este PTC identificou cinco revisões sistemáticas que preencheram os critérios de elegibilidade (McCool 2018, Poorthuis 2017, Summers 2017, Wang 2018, Zheng 2017). O processo de seleção de estudos está representado no fluxograma na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos



4.2 CARACTERIZAÇÃO E RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

As cinco revisões sistemáticas incluídas (McCool 2018, Poorthuis 2017, Summers 2017, Wang 2018, Zheng 2017) consideraram quatro ensaios clínicos randomizados que preencheram as perguntas PICO deste PTC. Todos estes ensaios clínicos compararam tratamento com abiraterona mais prednisona a placebo mais prednisona. As características das revisões sistemáticas incluídas estão descritas no Quadro 2.

As revisões sistemáticas identificaram três estudos randomizados com abiraterona no contexto de câncer de próstata metastático, sendo dois com pacientes resistentes à castração e que progrediram após quimioterapia com docetaxel, os estudos COU-AA-301 e Sun 2016 (9, 13) e um com pacientes resistentes a castração não tratados com quimioterapia, o estudo COU-AA-302 (11). Os estudos COU-AA-301 e COU-AA-302 foram aqueles que subsidiaram o registro do medicamento pelas agências regulatórias internacionais (ver item TECNOLOGIA). O Sun 2016 incluiu 214 pacientes e teve como desfecho principal a redução do do antígeno prostático específico.

Todas as revisões sistemáticas com metanálise identificaram benefício da abiraterona em relação ao placebo + prednisona, aumentando sobrevida total e sobrevida livre de progressão em ambos os contextos (pré e pós quimioterapia). As estimativas de eficácia sobre a sobrevida total e sobrevida livre de progressão utilizadas nas metanálises foram aquelas obtidas da análise final do estudo COU-AA-302, após quebra de protocolo.

Nenhum dos estudos primários compararam diretamente os efeitos do tratamento da abiraterona com algum esquema de quimioterapia ou com outros fármacos, entretanto, algumas revisões sistemáticas apresentaram estimativas de efeito comparativo, por meio de técnicas de comparação indireta (metanálises em rede).

Na revisão sistemática com metanálises com comparações indiretas conduzida por Zheng e colaboradores, o docetaxel foi apontado como o agente mais efetivo no contexto de pacientes virgens de quimioterapia (14). Na revisão sistemática conduzida por McCool e colaboradores, a abiraterona se mostrou igualmente efetiva em relação a docetaxel nesse mesmo contexto(15).

Quadro 2. Caracterização das revisões sistemáticas incluídas

ESTUDO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO/CONTROLE	DESFECHOS/ RESULTADOS
Pacientes sem quimioterapia prévia (1ª. linha)			
ZHENG 2017 Revisão sistemática com comparações indiretas	Pacientes em tratamento inicial para câncer de próstata metastático (sem metástases viscerais) resistente à castração	Incluiu um ECR (n= 1 088) comparando abiraterona + prednisona versus placebo + prednisona (COU-AA-302)	Sobrevida global (desfecho primário): Todos os tratamentos, com exceção de mitoxantrona e cabazitaxel, aumentaram a sobrevida total comparativamente com placebo. Comparativamente com docetaxel, nenhuma diferença significativa foi observada entre cabazitaxel (HR 1,01; IC 95% 0,85-1,20), abiraterona (HR 1,27; IC 95% 0,81-2,02), enzalutamida (HR 1,21; IC 95% 0,77-1,92), e sipuleucel-T (HR 1,16; IC 95% 0,72-1,86). O agente com maior probabilidade de ser o mais efetivo em termos de sobrevida total foi docetaxel. Efeitos adversos: os efeitos adversos mais comuns nos ensaios clínicos foram fadiga, lombalgia, artralgia, febre, diarreia, constipação, edema periférico, náusea, anorexia e vômitos. Docetaxel foi associado a mais efeitos adversos quando comparado com mitoxantrona.
MC COOL 2018 Revisão sistemática com comparações indiretas	Pacientes adultos (≥18 anos) com mCRPC assintomático ou levemente sintomático resistente à castração testosterona [≤50 ng / dl], sem tratamento prévio com quimioterapia	Incluiu um ECR (n= 1 088) comparando abiraterona + prednisona versus placebo + prednisona (COU-AA-302)	Sobrevida total: Na metanálise em rede, comparativamente com prednisona + placebo a abiraterona estendeu a sobrevida total (HR 0,81 (IC 0,70-0,93); teve eficácia semelhante a docetaxel semanal (HR 1,09 (0,84-1,42) e a docetaxel a cada três semanas (HR 0,95;72-1,25). Sobrevida livre de progressão radiológica: a abiraterona aumentou o tempo de sobrevida até a progressão radiológica (HR 0,52; IC 0,45-0,61)
Pacientes resistentes quimioterapia prévia (2ª. linha) ou população mista (1ª linha ou segunda linha)			
SUMMERS 2017 Revisão sistemática com	Pacientes com doença metastática resistente à castração com progressão após tratamento com docetaxel	Incluiu um ECR (n= 1195) comparando acetato de abiraterona + prednisona vs placebo + prednisona (COU-AA-301)	Sobrevida global: observada melhora significativa na média da sobrevida global em relação ao placebo com abiraterona (15,8 vs 11,2 meses) e enzalutamida (18,4 vs 13,6 meses), e melhoras significativas semelhantes foram observadas para o cabazitaxel sobre mitoxantrona (15,1 vs 12,7 meses). Nenhuma comparação direta (“head-to-head”) foi localizada entre cabazitaxel, enzalutamida e abiraterona; contudo, a magnitude do benefício na sobrevida total contra placebo foi numericamente comparável entre as terapias.

comparações indiretas			<p>Sobrevida livre de progressão: abiraterona <i>versus</i> placebo levou a melhora significativa (5,6 meses <i>versus</i> 3,6 meses, $p < 0,05$).</p> <p>Efeitos adversos: neutropenia e anemia ocorreram em cerca de 1% dos pacientes com abiraterona. Efeitos adversos grau 3 ou mais ocorreram em 41%.</p>
<p>POORTHIUS 2017</p> <p>Revisão sistemática de literatura</p>	Pacientes com câncer de próstata metastático resistente a castração com progressão durante ou após tratamento com docetaxel	<p>Incluiu um ECR comparando abiraterona com prednisona <i>versus</i> placebo e prednisona</p> <p>(COU-AA-301)</p>	<p>Resultados apresentados de forma narrativa</p> <p>Os autores concluem que a melhor evidência disponível nesse contexto (pós-quimioterapia) com vistas ao prolongamento de sobrevida total e sobrevida livre de progressão se refere a estudos com abiraterona e a enzalutamida.</p>
<p>WANG 2018</p> <p>Revisão sistemática com comparações indiretas</p>	Pacientes com câncer de próstata metastático resistente a castração	<p>Incluiu 3 estudos comparando abiraterona + prednisona vs placebo + prednisona:</p> <p>Contexto pré-quimioterapia (COU-AA-302; n=1088) com abiraterona vs placebo mais prednisona;</p> <p>Contexto pós-quimioterapia: (COU-AA-301; n=1195 e Yinghao Sun, 2016; n=214)</p>	<p>Resultados da metanálise em rede do efeito da abiraterona independentemente do histórico de quimioterapia</p> <p>Sobrevida livre de progressão: Abiraterona foi superior a placebo nas metanálises tradicional e em rede (logHR: 0,55; IC 95% 0,71-0,39) ;</p> <p>Abiraterona e enzalutamida foram superiores a outras terapias-alvo; enzalutamida foi superior a abiraterona;</p> <p>Sobrevida total: Abiraterona foi superior a placebo + prednisona (logHR:-0,27;IC 95% -0,41, -0,13). Baseada na análise SUCRA (área sob a curva do ranking cumulativo) a abiraterona foi o classificada como o segundo agente mais efetivo (91,1%), atrás da enzalutamida.</p> <p>Analisando-se separadamente dados de pacientes que fizeram ou não quimioterapia: abiraterona melhorou sobrevida livre de progressão e sobrevida global com perfil aceitável de efeitos adversos em pacientes sem quimioterapia prévia e em pacientes pós-quimioterapia.</p>

ECR: Ensaio clínico randomizado; HR: hazard ratio; IC: interval de confiança; logHR: logaritmo de HR.

SÍNTESE DE RESULTADOS POR DESFECHO

Quadro 3 - Desfechos e qualidade da evidência no contexto pós-quimioterapia com docetaxel.*

População	Pacientes com carcinoma de próstata metastático com progressão após privação androgênica e pós-quimioterapia com docetaxel (n=1195)			
Intervenção:	Abiraterona 1000 mg/dia + prednisona			
Comparador:	Placebo + prednisona			
Desfecho	População:		Pacientes com CPMRC com progressão após docetaxel	Qualidade da evidência (GRADE)
	Placebo+ prednisona	Abiraterona		
Sobrevida total	11,2 meses (10,4-13,1)	15,8 meses (14,8-17)	HR 0,74	Alta
Sobrevida livre de progressão	3,6 meses (2,9 – 5,5)	6,6 meses (5,6- 6,5)	HR 0,60	Alta
Efeitos adversos/ Toxicidade graus 3-4	193/1000	230/1000	1,85	Moderada
Qualidade de vida: (evidência não disponível; avaliada escala de melhora funcional FACT-P)	-	-	-	-

Quadro 4- Desfechos e qualidade da evidência em pacientes virgens de quimioterapia*.

População:	Pacientes com carcinoma de próstata metastático com progressão após privação androgênica (n=1088)			
Intervenção:	Abiraterona 1000 mg/dia + prednisona			
Comparador:	Placebo + prednisona			
Desfecho	Riscos comparativos (IC 95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Qualidade da evidência (GRADE)
	Placebo+ prednisona	Abiraterona		
Sobrevida total	30,3 meses (28,7–33,3)	34,7 meses (IC 32,7–36, 8)	HR 0,81; (0,70-0,93)	Alta
Sobrevida livre de progressão:	8,3 meses	16,5 meses	HR 0,52 (0,45 -0,61)	Moderada
Efeitos adversos/ Toxicidade graus 3-4	290 (54%)	236 (44%)	1,22 (1,08-1,39)	Moderada
Qualidade de vida:	-	-	-	-

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS SELECIONADOS

A metodologia GRADE foi utilizada para avaliar a qualidade do corpo de evidências (tabelas 1 e 2). A avaliação da qualidade dos estudos selecionados está sumarizada no ANEXO 3. Das cinco revisões sistemáticas incluídas neste PTC, nenhuma atendeu completamente a todos os critérios, sendo entretanto todas consideradas de boa qualidade.

Para os desfechos de sobrevida global e segurança a qualidade da evidência é alta/moderada (desfechos avaliados em três ensaios clínicos, com limitações metodológicas), fornecendo um grau de certeza moderado nas estimativas de efeito. Para o tratamento de pacientes virgens de quimioterapia, apenas um ensaio clínico randomizado de qualidade moderada/alta foi localizado. Esse estudo incluiu pacientes pouco sintomáticos e não comparou com a alternativa considerada padrão (docetaxel). Não foram localizados estudos randomizados avaliando o efeito da abiraterona especificamente sobre a qualidade de vida.

SITUAÇÃO DA TECNOLOGIA NO BRASIL E NO MUNDO

Em junho de 2012, o *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), instituto avaliador de tecnologias de saúde da Grã-Bretanha, avaliou a abiraterona em associação com prednisona ou prednisolona, e finalizou recomendando como uma opção para o tratamento de câncer de próstata

metastático resistente à castração em adultos, somente se as seguintes condições fossem preenchidas:

- a. A doença tenha progredido durante ou após um regime de quimioterapia contendo docetaxel;
- b. O fabricante forneça abiraterona com o desconto acordado com o NICE com vistas a promover o regime de acesso ao paciente.

RECOMENDAÇÕES

Recomendação desfavorável ao uso em pacientes com doença resistente à terapia de privação androgênica, sintomáticos, sem quimioterapia prévia. Para esta situação clínica conforme diretrizes do SUS está recomendada continuidade do bloqueio hormonal e quimioterapia com docetaxel, em pacientes sintomáticos. Para pacientes assintomáticos, está recomendada a continuidade da hormonioterapia e da prednisona até indicação de quimioterapia. Para pacientes sintomáticos com desempenho clínico ruim, ou que não toleram docetaxel, pode ser considerada mitoxantrona.

Recomendação favorável ao uso em pacientes com doença metastática que progrediu após quimioterapia e apresentam bom desempenho clínico (ECOG <2), condicionada à comprovação de pelo menos um tratamento completo com docetaxel (4 ciclos); a pequena magnitude do benefício deve ser considerada frente aos custos e à disponibilidade de alternativas a docetaxel, como a mitoxantrona.

CONCLUSÕES

Com base em evidências de qualidade moderada a alta, a abiraterona leva a aumento na sobrevida média, de magnitude pequena a moderada (cerca de 4 meses), em pacientes com câncer de próstata resistentes à castração (privação androgênica), que tiveram progressão durante/após quimioterapia com docetaxel e se encontram em bom estado funcional. Para estes pacientes se dispõe atualmente de poucas opções terapêuticas e a abiraterona pode aumentar o tempo de vida. A abiraterona se associa a menos efeitos adversos graves do que a quimioterapia com docetaxel.

Na população de pacientes com lesões ósseas metastáticas que progrediram durante privação androgênica, que se encontram assintomáticos ou levemente sintomáticos, a abiraterona aumentou o tempo até evidência radiológica de progressão em comparação com administrar placebo + prednisona em estudo clínico randomizado de moderada qualidade metodológica;

também aumentou o tempo até a indicação de quimioterapia com docetaxel, e o tempo até iniciar opióides (por exemplo, morfina). Nesta situação a diretriz de tratamento de câncer de próstata do SUS recomenda manter a hormonioterapia e indicar quimioterapia com docetaxel conforme o surgimento de sintomas. A terapia com docetaxel sabidamente prolonga significativamente a sobrevida nesse contexto em pacientes com bom desempenho clínico.

Conforme os preceitos da Medicina Baseada em Evidências, além da eficácia e da segurança da intervenção proposta, outros aspectos devem ser considerados para a indicação, como o custo do tratamento e as preferências do paciente. O paciente deve estar ciente dos riscos e benefícios da intervenção proposta, bem como das alternativas disponíveis, e ser orientado sobre o uso correto dos recursos terapêuticos.

ANEXO 1. Escala de performance status ECOG

Escala de performance status ECOG

Grau	Definição
0	Totalmente ativo e sem restrições de atividade.
1	Restrito a atividades físicas, mas deambulando e apto a realizar atividades laborais leves.
2	Incapaz de realizar atividades laborais, mas deambulando e com autocuidado presente.
3	Autocuidado limitado e confinado ao leito ou cadeira durante mais de 50% do período em que permanece acordado.
4	Impossível o autocuidado e totalmente confinado ao leito ou à cadeira.

ANEXO 2. Estratégias de busca para revisões sistemáticas e metanálises (01/03/2019).

Base	Estratégia	Localizados/ Selecionados para leitura na íntegra	Incluídos/ Motivos exclusão
MEDLINE (via Pubmed)	((("abiraterone acetate"[MeSH Terms]) OR abiraterone[Title/Abstract]) OR antiandrogens[MeSH Terms]) AND "prostatic neoplasms"[MeSH Terms]	172/9	Incluídos: 5 Excluídos 4: não apresentam medidas de efeito para abiraterona isoladamente, analisam efeito "de grupo" de antiandrogênicos de nova geração (Roviello G 2016a e Roviello G 2016b; Yi 2016, Perletti, 2015)
The Cochrane Library	abiraterone in Title Abstract Keyword OR "prostate cancer" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	34/0	0
CRD	((prostate cancer) AND (abiraterone)) and ((Systematic review:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Cochrane review:ZDT) OR (Cochrane related review record:ZDT) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Full publication record:ZDT)	10/4	0 Excluídos: 4 Não respondem a pergunta PICO: 2 Não estão disponíveis em versão completa: 2
EMBASE	('abiraterone acetate':ti,ab,kw OR zytiga:ti,ab,kw OR 'abiraterone'/exp) AND 'prostate cancer'/exp AND [embase]/lim AND [medline]/lim AND [embase]/lim AND [medline]/lim AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	66/7	0 Não respondem a pergunta PICO: 3; duplicados: 4;
Ciincial Trials.gov	abiraterone Completed, Terminated Studies Interventional Studies Phase 3, 4	7/2	0

ANEXO 3. Avaliação da qualidade dos estudos selecionados (AMSTAR 2) para revisões sistemáticas)

CRITÉRIOS	McCool, R, 2018.	Wang, 2018	Summers 2017	Poorthuis, 2017	Zheng, 2017
Foi fornecido um projeto <i>a priori</i> ?	Sim	Não	Sim	sim	sim
Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?	Sim	Sim	Sim	sim	sim
Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?	Sim	Sim	Sim	sim	sim
A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizada como um critério de inclusão?	Sim	sim	Sim	sim	não
Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	Não (apenas incluídos)	Não (apenas incluídos)	Não (apenas incluídos)	Não (apenas incluídos)	Não (apenas incluídos)
Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?	Sim	Sim	Sim	sim	sim
A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	Não	sim	Sim	sim	não
A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?	Não	Não	Sim	sim	sim
Os métodos usados para combinar os resultados foram adequados?	Sim	sim	Não	sim	sim
A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?	Sim	sim	Não	sim	não
O conflito de interesses foi informado?	Sim	sim	Sim	não	sim

REFERÊNCIAS:

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, Lohr K, Carey T. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No 290-02-0016). Rockville, MD2016.
2. Palmer S, Torgerson D. Definitions of efficiency. *British Medical Journal*. 1999;318:1136.
3. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. . 4a ed 2014
4. Brasil.Ministério da Saúde do. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Adenocarcinoma de Próstata. PORTARIA Nº 498, DE 11 DE MAIO DE 2016 [Internet]. 05/03/2018.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and management. 2014.
6. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, Committee EG. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v69-77.
7. Basch E, Loblaw DA, Rumble RB. Systemic Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*. 2014;10(6):e418-e20.
8. Dawson N. Overview of the treatment of castration-resistant prostate cancer. 2017. In: UpToDate [Internet].
9. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995-2005.
10. Kluetz PG, Ning YM, Maher VE, Zhang L, Tang S, Ghosh D, et al. Abiraterone acetate in combination with prednisone for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary. *Clin Cancer Res*. 2013;19(24):6650-6.
11. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-48.
12. Di Lorenzo G, Buonerba C. Re: Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer Without Previous Chemotherapy. *European Urology*. 2013;63(5):961.
13. Sun Y, Zou Q, Sun Z, Li C, Du C, Chen Z, et al. Abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 bridging study. *International Journal of Urology*. 2016;23(5):404-11.
14. Zheng H, Chen J, Qiu W, Lin S, Chen Y, Liang G, et al. Safety and Efficacy of First-Line Treatments for Chemotherapy-Naive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Indirect Comparison. *BioMed Research International*. 2017;2017(42017069009).
15. McCool R, Fleetwood K, Glanville J, Arber M, Goodall H, Naidoo S. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Treatments for Chemotherapy-Naive Patients with Asymptomatic/Mildly Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Value in Health*. 2018;21(10):1259-68.