

Eficácia e segurança do acetato de abiraterona para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração e refratários à quimioterapia: Overview de evidências

Efficacy and safety of Abiraterone for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with progression after docetaxel: an evidence overview

Joana Castro¹

Larissa Ferreira da Silva²

Marcela Medeiros de Freitas³

¹Fisioterapeuta, mestre, Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde do IGESDF.

²Farmacêutica em Avaliação de Tecnologias em Saúde do IGESDF, especialista em UTI, Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde do IGESDF.

³Farmacêutica em Avaliação de Tecnologias em Saúde do IGESDF, doutoranda, Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde do IGESDF.

Recebido em: 21/09/2020

Aceito em: 25/09/2020

Disponível em: 08/12/2020

Autor correspondente:

Joana Castro

joana.castro@igesdf.org.br

RESUMO

Tecnologia: O acetato de abiraterona, medicamento apresentado na forma de comprimido, é um inibidor potente e irreversível da enzima que estimula a síntese de hormônios masculinos (andrógenos), os quais são responsáveis pelo crescimento e evolução do câncer de próstata. **Indicação:** O acetato de abiraterona é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração. **Pergunta:** O acetato de abiraterona é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração e refratários à quimioterapia? **Métodos:** Para responder à pergunta PICO, as estratégias estruturadas de busca foram utilizadas nas seguintes bases de dados: Medline (via Pubmed), *Cochrane Library*, *NICE Evidence Search* e *Epistemonikos*. **Resultados:** Foram identificadas 40 publicações, sendo que, após a avaliação dos textos recuperados, um artigo de revisão sistemática foi incluído nesta nota técnica. **Conclusão:** O acetato de abiraterona mostrou-se eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com quadro de adenocarcinoma de próstata metastático resistente à castração e refratários à quimioterapia. Os dados científicos disponíveis demonstraram que

o medicamento em questão relacionou-se à menor incidência de novas lesões tumorais, melhora da qualidade de vida, aumento da sobrevida global sem aumentar de maneira significativa a taxa de eventos adversos em comparação com o tratamento placebo. A evidência científica analisada de alta qualidade metodológica suporta a incorporação do acetato de abiraterona na lista de medicamentos padronizados da instituição.

Palavras-chave: Acetato de abiraterona. Câncer da próstata resistente à castração. Quimioterapia. Revisão sistemática.

ABSTRACT

Technology: Abiraterone acetate, a drug presented in tablet form, is a potent and irreversible inhibitor of the enzyme that stimulates the synthesis of male hormones (androgens) which are responsible for the growth and evolution of prostate cancer. **Indication:** Abiraterone is indicated for the treatment of patients with castration-resistant metastatic prostate cancer. **Question:** Is abiraterone acetate effective and safe for the treatment of patients with

metastatic prostate cancer resistant to castration and refractory to chemotherapy? **Methods:** To answer the PICO question, structured search strategies were used in the following databases: Medline (via Pubmed), Cochrane Library, NICE Evidence Search and Epistemonikos. The methodological quality of the systematic review was evaluated with the AMSTAR tool. **Results:** Forty publications were identified and, after evaluating full texts, a systematic review article was included in this rapid review. **Conclusion:** Abiraterone acetate was shown to be effective and safe for the treatment of patients with castration-resistant metastatic prostate adenocarcinoma and refractory to chemotherapy. The available scientific data demonstrated that the drug in question was related to a lower incidence of new tumor lesions, improved quality of life, increased overall survival without significantly increasing the rate of adverse events compared to placebo treatment. The analyzed scientific evidence of high methodological quality supports the incorporation of abiraterone acetate in the institution's list of standardized drugs.

Keywords: Abiraterone acetate. Castration-Resistant Prostatic Cancers. Chemotherapy. Systematic Review.

INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma de próstata é o principal tipo histológico de câncer de próstata, representando mais de 95% dos casos. Atualmente o câncer de próstata é a neoplasia mais incidente entre homens em todas as regiões do país, representando um risco estimado de 66 casos novos a cada 100 mil homens, constituindo um problema de saúde pública.¹ É um câncer diagnosticado majoritariamente na terceira idade. A avaliação e a definição dos esquemas de tratamento dependem da expectativa de vida do paciente e do estadiamento da doença.²

Conforme as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Ministério da Saúde,² o tratamento das neoplasias de próstata resistentes ao tratamento primário se baseia na hormonioterapia (manipulação hormonal) com finalidade de reduzir a testosterona sérica a níveis de castração. A castração pode ser realizada por meio de procedimento

cirúrgico (orquiectomia bilateral: extração cirúrgica dos testículos) ou terapia medicamentosa com hormonioterápicos (anti-andrógenos, estrógenos).² Quando a doença é refratária à hormonioterapia (castração resistente) e evolui para metástase avançada, pode ser indicada quimioterapia com docetaxel. Uma segunda linha de tratamento seria o uso do acetato de abiraterona.

O acetato de abiraterona é um medicamento inibidor irreversível da enzima CYP17, que é responsável pela biossíntese dos hormônios masculinos (androgênicos) nas células suprarrenais e nas próprias células do tumor, resultando em crescimento e evolução do câncer de próstata. Seu uso é recomendado para tratamento de pacientes com adenocarcinoma de próstata castração resistente e que receberam quimioterapia prévia com docetaxel.³

O objetivo deste estudo é avaliar o real benefício clínico do medicamento acetato de abiraterona comparado ao placebo no tratamento de pacientes com adenocarcinoma de próstata castração resistente refratários à quimioterapia. Adotaram-se como variáveis desfechos principais a sobrevida global e perfil de toxicidade.

Diante dos dados técnicos e do contexto estratégico da instituição, este estudo foi realizado como produto de avaliação de tecnologias em saúde, buscando oferecer subsídio à discussão com base no melhor grau de evidência científica disponível.

MATERIAL E MÉTODOS

Pergunta estruturada

Para atender à demanda, foi formulada uma pergunta estruturada de acordo com a estratégia PICO demonstrada na Quadro 1.

População	Pacientes em tratamento de adenocarcinoma de próstata castração resistente refratários à quimioterapia
Intervenção	Acetato de abiraterona
Comparação	Placebo
Desfecho (outcome)	Sobrevida global, perfil de toxicidade

Quadro 1 - Estratégia PICO na construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências.

O uso do medicamento acetato de abiraterona é eficaz e seguro para segunda linha de tratamento em pacientes com adenocarcinoma de próstata castração resistente refratários à quimioterapia quando comparado ao placebo?

Estratégias de busca

Para buscar evidências científicas relacionadas à pergunta elaborada, foram utilizadas as bases de dados Medline (via Pubmed), Epistemonikos, NICE Evidence Search e Cochrane Library. A estratégia de busca ser utilizada em cada base de dados, e a quantidade de estudos recuperados estão demonstrados na Quadro 2.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Pubmed	castration-resistant prostate cancer AND Abiraterone AND second line treatment Filtro: Systematic reviews	5
Epistemonikos	castrate-resistant prostate cancer AND Abiraterone AND second line treatment Filtro: Systematic reviews	15
NICE Evidence Search	castrate-resistant prostate cancer abiraterone Filtro: Systematic reviews	19

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Cochrane Library	castrate-resistant prostate cancer abiraterone	1

Quadro 2 - Estratégias de busca para pesquisa de estudos sobre o uso do acetato de abiraterona para tratamento de adenocarcinoma de próstata castração resistente (data de realização das buscas: 04/09/2020).

Seleção dos estudos

Os critérios de inclusão e exclusão dos estudos envolveram a seleção de revisões sistemáticas para avaliação de eficácia e segurança do acetato de abiraterona como tratamento de segunda linha para tratamento de adenocarcinoma de próstata castração resistente. Foram seguidas as diretrizes metodológicas de elaboração de parecer técnico-científico em Avaliação de Tecnologias em Saúde.⁴ Os critérios de exclusão foram revisões não sistematizadas e demais estudos que não atenderam ao escopo buscado de acordo com a estratégia PICO.

A partir de um total de 40 publicações encontradas nas buscas de literatura científica, um estudo foi incluído após a leitura do texto completo (Figura 1).

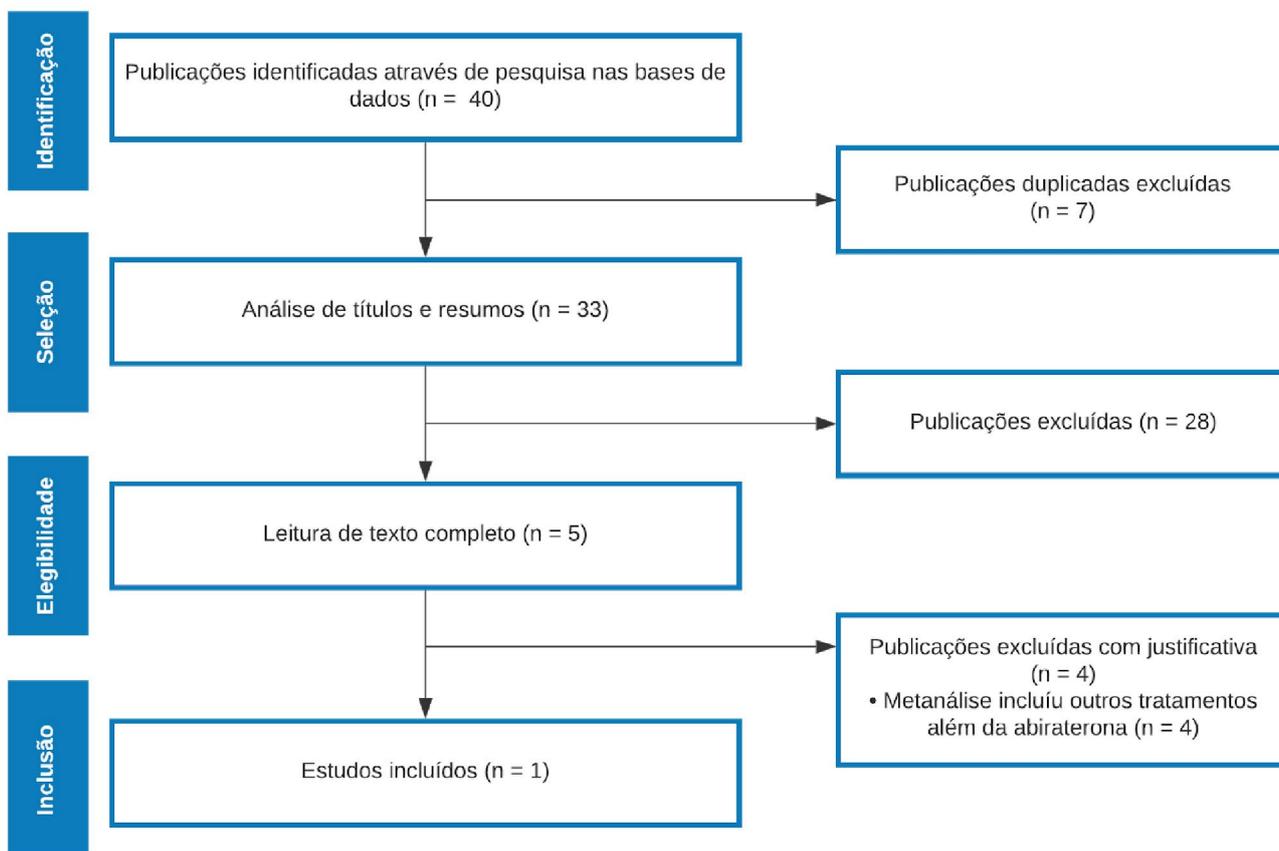


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos

RESULTADOS

Síntese de evidências

Os resultados do estudo incluído nesta nota, com as respectivas medidas de desfecho, estão demonstrados no Quadro 3.

A qualidade da evidência da revisão sistemática incluída foi avaliada segundo os critérios estabelecidos no instrumento *Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR)*, descritos na Quadro 4.

Aspectos econômicos

Trata-se de medicamento injetável produzido pela empresa Dr. Reddys Farmacêutica Do Brasil LTDA, de nome comercial Acetato de Abiraterona. Segundo De Bono e colaboradores, a dose do medicamento é de 1000 mg ao dia, associada a uma dose baixa de prednisona ou prednisolona de 5 mg duas vezes ao dia, no dia 1 de um ciclo de 28 dias para o tratamento de adenocarcinoma de próstata castração resistente. A duração média do tratamento com acetato de abiraterona é de oito meses, totalizando oito ciclos de tratamento.⁶

ESTUDO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	COMPARADOR	DESFECHO
Poorthuis et al, 2017 Revisão sistemática ⁵	No estudo COU-AA-301, pacientes com mCRPC após tratamento com docetaxel e um máximo de duas quimioterapias anteriores	Acetato de abiraterona 1000 mg ao dia + prednisona 5 mg duas vezes ao dia	Placebo + prednisona 5 mg duas vezes ao dia	<p>- Sobrevida global: abirateronavs placebo (n=1195) HR 0,74 (IC 95%: 0,64-0,86) alta qualidade de evidência</p> <p>- SLP radiográfico‡: abirateronavs placebo (n=1195) HR 0,66 (IC 95%: 0,58-0,76) alta qualidade de evidência</p> <p>- Qualidade de vida§: abirateronavs placebo (n=836) RR 1,51 (IC 95%: 1,24-1,83) alta qualidade de evidência</p> <p>- Toxicidade (eventos adversos grau III ou IV): abirateronavs placebo (n=1185) RR 1,19 (IC 95%: 0,94-1,51) qualidade moderada de evidência</p>

Legenda: HR: *hazardratio*; RR: risco relativo; SLP: sobrevida livre de progressão; ‡ definida como progressão da doença do tecido mole de acordo com Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) modificados, progressão de acordo com varreduras ósseas mostrando duas ou mais novas lesões não consistentes com tumores exacerbados ou morte; § A qualidade de vida foi avaliada com o questionário de Avaliação Funcional da Terapia do Câncer para pacientes com câncer de próstata (FACT-P) ou o questionário EuroQol-5D (EQ-5D).

Quadro 3 - Características do estudo incluído sobre o uso do acetato de abiraterona como tratamento de segunda linha para adenocarcinoma de próstata castração resistente.

ESTUDOS	AMSTAR											Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Poorthuis et al, 2017	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	10/11

Legenda: N: não; NA: não se aplica; S: sim. Total: número de sim; AMSTAR item: 1. Foi fornecido um projeto a priori? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foi realizada duplamente? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Quadro 4 - Avaliação da qualidade da evidência da revisão sistemática incluída (AMSTAR).

O custo estimado do medicamento em questão foi pesquisado de acordo com o Painel de Preços (<http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais>) acessado em 08/09/2020 (Quadro 5).

CÓDIGO BR	DESCRIÇÃO CATMAT	APRESENTAÇÃO	PREÇO UNITÁRIO
BR0412776	Abiraterona acetato, concentração: 250 mg	Comprimido	R\$ 28,26

Quadro 5 - Valor estimado do medicamento.

Considerando a dose do medicamento de 1000 mg, a cada ciclo, serão necessários quatro comprimidos de 250mg. O custo para o tratamento foi estimado (Quadro 6).

DOENÇA	CUSTO TOTAL POR TRATAMENTO (8 CICLOS)
Adenocarcinoma de próstata	R\$ 904,32

Quadro 6 - Custo estimado do tratamento para adenocarcinoma de próstata.

Com base na informação fornecida pelo demandante, há uma estimativa anual que sejam atendidos 150 pacientes com adenocarcinoma de próstata castração resistente elegíveis ao tratamento em questão. O impacto anual na instituição foi estimado a um custo conservador (Quadro 7).

DOENÇA	GASTO ANUAL	FATURAMENTO SUS VIA APAC*
Adenocarcinoma de próstata (8 ciclos)	R\$ 135.648,00	R\$ 478.192,50 (unitário R\$ 1.062,65)

*Autorização de Procedimento Ambulatorial - Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP - procedimento 03.04.02.008-7 QUIMIOTERAPIA DO ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA RESISTENTE A HORMONIOTERAPIA - acesso em 08/09/2020 <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0304040096/06/2019>)

Quadro 7 - Gasto anual estimado da instituição com a incorporação do medicamento considerando o faturamento do SUS pela tabela SIGTAP.

Discussão

Foi realizada uma consulta em relação à avaliação de incorporação do medicamento de interesse

nos sistemas de saúde do Brasil e de outros países com cobertura de saúde universal.

Em nível nacional, a Comissão de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (CONITEC) avaliou a eficácia do acetato de abiraterona no tratamento de pacientes com câncer de próstata avançado metastático resistente à castração (mCRPC) e que receberam quimioterapia prévia com docetaxel.⁷ Recomendou-se a incorporação da tecnologia conforme o modelo da Assistência Oncológica no SUS.

No Reino Unido, o *National Institute of Health and Care Excellence* (NICE) avaliou a eficácia do acetato de abiraterona no tratamento de pacientes com câncer de próstata avançado metastático resistente à castração (mCRPC) e que receberam quimioterapia prévia com docetaxel.⁸ Abiraterona, associada à prednisona ou prednisolona, foi recomendada como uma opção para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração e refratário ao uso de docetaxel.

A partir da evidência científica disponível, classificada como de alta qualidade metodológica, foi possível observar uma melhora significativa da sobrevida livre de progressão avaliada pela imagem radiológica. Concluiu-se que o tratamento em questão reduz em 34% a chance de ocorrência de novas lesões tumorais radiograficamente identificadas (HR 0,66). Este aumento de latência do tumor resultou em um maior benefício para o grupo de pacientes que fez uso da abiraterona no que tange à qualidade de vida (HR 1,51). Ademais, estimou-se que o tratamento em questão promoveria uma redução do risco de morte em 26% aumentando a taxa de sobrevida global (HR 0,74). O estudo de Zhou apresentou resultados semelhantes em relação à eficácia da abiraterona para sobrevida global, sobrevida livre de progressão e latência do tumor tanto em em pacientes refratários à quimioterapia quanto em pacientes virgens de tratamento.⁹

Em relação ao perfil de segurança do medicamento, os dados analisados demonstraram equivalência na ocorrência de eventos adversos graves entre os dois grupos, ou seja, abiraterona e placebo. A confiabilidade da segurança da abiraterona foi confirmada por Zhou⁹ e Zheng,¹⁰ que demonstraram ausência de significância estatística para os eventos adversos graves (graus 3 e 4).

Portanto, considerou-se que há justificativa plausível na literatura para a incorporação da tecnologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017. <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil/>. (accessed September 19, 2020).
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata: relatório de recomendação. Brasília: CONITEC; 2016. http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_AdenocarcinomadeProstata_.pdf. (accessed September 19, 2020).
3. Janssen-Cilag. Zytiga: acetato de abiraterona [Bula]. Bulário Eletrônico 2020. http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp (accessed September 21, 2020).
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. http://www2.ebserh.gov.br/documents/16824/5451849/Diretrizes_metodologicas_PTC_4.pdf/5e47a-480-18a5-4db0-8ee3-a8b24012191a. (accessed September 19, 2020).
5. Poorthuis MHF, Vernooij RWM, van Moorselaar R, Jeroen A, de Reijke TM. Second-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with progression after or under docetaxel: A systematic review of nine randomized controlled trials. *Semin Oncol* 2017;44:358–71. doi:10.1053/j.seminoncol.2017.10.005.
6. Bono JS de, 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;364:1995–2005. doi:10.1056/NEJMoa1014618.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Abiraterona para câncer de próstata metastático resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia. Brasília: CONITEC; 2019. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Abiraterona_Adenocarcinoma_464_2019.pdf. (accessed September 19, 2020).
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. NICE; 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta259>. (accessed September 19, 2020).
9. Zhou Z-R, Liu S-X, Zhang T-S, Xia J, Li B. Abiraterone for Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:1313–20. doi:10.7314/APJCP.2014.15.3.1313.
10. Zheng X, Zhao X, Xu H, Han X, Xu H, Dong X, et al. Efficacy and safety of abiraterone and enzalutamide for castration-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e17748. doi:10.1097/MD.00000000000017748.