Acetato de ciproterona em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração
2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tel: (61) 3315-2848
Site: http://conitec.gov.br/
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração
Hospital Moinhos de Vento

Supervisão
Vânia Cristina Canuto Santos - DIRETORA DO DGITS/SCTIE/MS
Sumário
1 CONTEXTO ......................................................................................................................... 6
2 RESUMO EXECUTIVO ........................................................................................................ 8
3 ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA .............................................................................. 10
   3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos ........................................................................ 10
   3.2 Diagnóstico, rastreio e tratamento ......................................................................... 10
   3.3 Adenocarcinoma de próstata avançado e resistente à castração .......................... 11
   3.4 Recomendações atuais do Ministério da Saúde .................................................... 12
4 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA .................................................................... 12
5 ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS ............................................................................................ 13
   5.1 Busca de evidências ............................................................................................... 13
   5.2 Seleção dos artigos ............................................................................................... 16
   5.3 Evidências clínicas ............................................................................................... 18
   5.4 Avaliação da qualidade da evidência ..................................................................... 20
6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA .............................................................................................. 22
7 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ........................................................................................... 22
8 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE E DE SOCIEDADES DE ESPECIALISTAS ........................................................................................................ 23
9 AVALIAÇÃO GERAL (GRADE) ...................................................................................... 25
10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO ............................................ 28
11 CONSIDERAÇÕES FINAIS ............................................................................................ 29
12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC ......................................................... 30
13 CONSULTA PÚBLICA .................................................................................................... 30
   13.1 Contribuições técnico-científicas ......................................................................... 31
   13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião ......................................................... 31
   13.3 Avaliação global das contribuições ..................................................................... 32
14 RECOMENDAÇÃO FINAL .............................................................................................. 32
15 DECISÃO ......................................................................................................................... Erro! Indicador não definido.
16 REFERÊNCIAS ................................................................................................................. 34
ANEXO 1 - RELAÇÃO DOS ESTUDOS EXCLuíDOS e MOTIVOS DA EXCLUSÃO ...................... 47
Índice de figuras
Figura 1 fluxograma de seleção e exclusão dos estudos de eficácia, efetividade e segurança...............17

Índice de tabelas
Tabela 1 Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).........................................................14
Tabela 2 Termos utilizados nas estratégias de busca..............................................................15
Tabela 3 estratégias de busca ......................................................................................................16
Tabela 4 análise do risco de viés do estudo de Di Silverio et al. (1990) através da ferramenta colaborativa da Cochrane.........................................................................................................................19
Tabela 5 análise do risco de viés do estudo de Debruyne et al. (1998) através da ferramenta colaborativa da Cochrane.........................................................................................................................20
Tabela 6 análise do risco de viés do estudo de Debruyne et al. (1998) através da ferramenta colaborativa da Cochrane.........................................................................................................................20
Tabela 7 Resumo das principais características e limitações dos estudos ..............................................21
Tabela 8 Avaliação geral da evidência de acordo com metodologia GRADE ........................................25

Índice de Quadros
Quadro 1 Custo anual estimado para o SUS apenas com custos do medicamento, considerando que toda a população irá receber a alternativa proposta (população – 13.000 pacientes/ano)..........................23
Quadro 2 Medicamento potencial para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração.............................................................................................................28
1 CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei n° 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto n° 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto n° 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,
bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto n° 7.646/2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.
2 RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Acetato de ciproterona.

**Indicação:** Pacientes com adenocarcinoma de próstata avançado resistente à castração, seja ela hormonal ou cirúrgica.

**Demandante:** Tribunal Regional Federal da 1ª Região-Seção Judiciária do Estado de Minas Gerais - 22ª Vara Federal em Belo Horizonte MG.

**Contexto** No Brasil, o câncer de próstata apresenta a maior incidência entre as neoplasias em homens, excluindo-se os tumores de pele não-melanoma, com estimativa de 68.220 novos casos entre 2018 e 2019. Existe uma tendência de aumento na incidência, decorrente do envelhecimento da população e do diagnóstico precoce. O câncer de próstata avançado é definido como aquele tipo em que no momento do diagnóstico já há presença de metástase ou quando há recidiva após tratamento primário curativo. A base do tratamento nesses casos é a castração, seja ela cirúrgica (orquiectomia bilateral) ou hormonal (agonistas ou antagonistas de GnRH/LHRH). Quando associada a um antiandrogenó é dita castração máxima. O câncer de próstata resistente à castração é definido como a progressão bioquímica (aumento de PSA) ou radiológica em pacientes com níveis de testosterona abaixo de 50ng/ml, alcançados seja com castração hormonal ou cirúrgica. Desenvolve-se em cerca de 10-20% dos pacientes submetidos à castração. O tratamento desses pacientes é complexo devido à diversidade de tratamentos, com diferentes taxas de resposta e perfil de efeitos adversos. Complica a escolha terapêutica o fato de que nem sempre existem evidências de qualidade que comparem as diferentes alternativas. Apesar da escassez de evidência de qualidade, nessa situação recomenda-se manter o nível de testosterona abaixo de 50ng/ml (seja com orquiectomia ou hormonioterapia) para evitar uma progressão mais acelerada. As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata do Ministério da Saúde recomendam a quimioterapia com docetaxel e prednisona para pacientes com doença metastática avançada refratária à castração em pacientes sintomáticos e não recomenda o uso da ciproterona. Ainda, há sugestão na literatura de que a ciproterona esteja associada a uma menor sobrevida. A solicitação deste relatório de avaliação de tecnologia en saúde visa responder a uma demanda judicial para a incorporação da ciproterona no SUS para esse subgrupo de pacientes.

**Pergunta:** em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração, seja cirúrgica ou hormonal, o tratamento com acetato de ciproterona é eficaz e seguro no aumento da sobrevida e qualidade de vida quando comparado às alternativas disponíveis

**Evidências científicas:** foi conduzida uma busca na literatura para identificar revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, e ensaios clínicos que tenham avaliado efetividade e segurança da ciproterona nesse subgrupo de pacientes. Os desfechos pesquisados foram sobrevida e qualidade de vida e a busca não foi restringida por comparador nem por tempo. Encontramos dois estudos publicados mostrando inferioridade da ciproterona no tratamento de pacientes com adenocarcinoma de próstata refratário à castração. Apesar disso, nenhum deles utilizou como comparador estratégias terapêuticas atualmente recomendadas por diretrizes internacionais e pelas diretrizes do Ministério da Saúde (este recomenda o uso do quimioterápico docetaxel). Somado a isso, os estudos encontrados são de muito baixa qualidade. Portanto, consideramos que não há evidência que permita concluir sobre a efetividade da ciproterona nesse subgrupo de pacientes.
Avaliação econômica: Pela falta de evidência de efetividade da tecnologia, não foi realizado análise econômica.

Impacto orçamentário: Não foi realizada uma Análise de Impacto Orçamentário (AIO), mas uma estimativa de custo, considerando apenas o valor mínimo do medicamento, que demonstrou que a ciproterona alcança um custo anual total que pode variar de R$ 29.577.600,00 a R$ 88.732.800,00, dependendo da dose de 100 a 300 mg diários. O cálculo foi realizado considerando um tratamento de 30 dias para uma população de aproximadamente 13.000 pacientes/ano.

Experiência Internacional: O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido, a American Society of Clinical Oncology, a European Association of Urology, European Society for Radiotherapy & Oncology e a International Society for Geriatric Oncology são unânimes em não recomendar ciproterona e ainda alertam sobre essa medicação poder estar associada a uma menor sobrevida. A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) não tem nenhum relatório sobre a ciproterona para essa condição específica.

Discussão: Após busca sistemática da literatura, encontramos evidência de muito baixa qualidade mostrando inferioridade da ciproterona em monoterapia no tratamento de pacientes com adenocarcinoma de próstata refratário à castração. Ainda, nenhum desses estudos utilizou como comparador as estratégias terapêuticas atuais recomendadas pelo Ministério da Saúde (este recomenda o uso do quimioterápico docetaxel) e por diretrizes internacionais. Portanto, consideramos que não há evidência que permita concluir sobre a efetividade da ciproterona nessa população de pacientes.

Recomendação preliminar da CONITEC: a CONITEC, em sua 74ª reunião ordinária, nos dias 06 e 07 de fevereiro de 2019, recomendou a não incorporação no SUS do acetato de ciproterona em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração. Considerou-se que não há evidência científica para embasar a utilização do medicamento na indicação proposta que o seu uso, nas condições demandadas, pode ocasionar riscos aos pacientes.

Consulta pública: O Relatório de Recomendação foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 11/2019 entre os dias 28/02/2019 e 19/03/2019. Apenas uma contribuição técnico-científica foi avaliada, sendo as demais excluídas por não estarem relacionadas ao tema. Foi considerado que a contribuição não apresentou informações adicionais.

Recomendação final da CONITEC: Os membros da CONITEC presentes na 76ª reunião do plenário do dia três de abril de 2019 deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do acetato de ciproterona em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração.

Decisão: Não incorporar o acetato de ciproterona em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Dada pela Portaria n° 25, publicada no Diário Oficial da União n° 77, seção 1, página 144, em 23 de abril de 2019.
3 ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA

3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de próstata é a segunda neoplasia mais frequente em homens em todo o mundo, com estimativa de 7,8 mortes a cada 100mil habitantes no ano de 2012, representando 6,6% do total de óbitos masculinos¹. No Brasil, apresenta a maior incidência entre as neoplasias em homens, excluindo-se os tumores de pele não melanoma, com estimativa de 68.220 novos casos entre 2018 e 2019. As regiões Sul e Sudeste são as mais acometidas e, em 2015, ocorreram 14.484 óbitos². Existe uma tendência de aumento na incidência, decorrente do envelhecimento da população e do diagnóstico precoce; entretanto, a mortalidade vem diminuindo, em decorrência da melhoria dos tratamentos. Ao diagnóstico, cerca de 80% dos pacientes apresentam doença localizada, 12% acometimento regional e 4% metástases³. Dentre os pacientes submetidos à castração, seja química ou cirúrgica, entre 10-20% desenvolvem câncer de próstata resistente à castração⁴.

A apresentação clínica é variável. Na maioria dos casos, costuma ser assintomático, detectado apenas através de estratégias de rastreio, quando costuma ser um tumor microscópico e bem diferenciado, que pode nunca ocasionar repercussão clínica. No entanto, pode se apresentar com sintomas urinários inespecíficos, como hematuria e hematospermia. Em alguns casos, ao diagnóstico já se apresentam como tumores agressivos que provocam metástase e alta morbimortalidade. A taxa de crescimento tumoral é muito variável e mesmo pacientes com metástases podem ter grande sobrevida.

3.2 Diagnóstico, rastreio e tratamento

O rastreamento populacional com dosagem de PSA é tema controverso. Apesar de poder diminuir a mortalidade associada ao câncer, a redução absoluta de risco é pequena. Além disso, o rastreamento pode resultar em falsos-positivos e esses pacientes serem submetidos à biópsia de próstata, procedimento com potencial de morbidade. Considerando a evolução variável, o sobrediagnóstico pode ocasionar complicações do sobretratamento em pacientes que ao longo da vida nunca se tornariam sintomáticos. O rastreamento deve ser uma decisão compartilhada com o paciente e deve levar em conta os fatores de risco, como idade, etnia e história familiar⁵,⁶. O Ministério da Saúde não indica o rastreamento populacional, devido à falta de evidências que confirmem a efetividade com risco de efeito adverso aceitável⁷.
A maioria dos casos é assintomática e o diagnóstico usualmente ocorre através do rastreamento de pacientes com alto risco ou em pacientes com sintomas urinários. A suspeita clínica dá-se pela elevação do antígeno prostático específico (PSA) ou pela detecção de anormalidades ao exame digital da próstata através de toque retal. Não existe consenso quanto ao que seja o valor de PSA que recomende a biópsia, devendo ser levado em consideração a idade do paciente e os níveis prévios de PSA, se disponíveis. A biópsia guiada por ultrassonografia é o método de escolha para o diagnóstico do câncer de próstata e não é um procedimento isento de riscos, além do que pode levar ao sobretratamento. Sua realização deve levar em consideração a expectativa de vida do paciente e o nível de PSA. Exames de imagem usualmente apresentam papel limitado tanto para o diagnóstico quanto para o estadiamento.

O estadiamento do adenocarcinoma de próstata é realizado de acordo com o manual do American Joint Committee on Cancer. Inclui a classificação TNM (T representa o nível de acometimento local, N o acometimento de linfonodos e M a presença de metástases), o nível de PSA e o grau histológico do tumor (dado pelo escore de Gleason); esses três componentes são utilizados para classificar um paciente como risco baixo, intermediário ou elevado e também para indicar o estágio da doença, que varia entre I a IV. No estágio IV há presença de metástase e esses pacientes podem ser classificados em dois subgrupos: doença confinada à pelve (D1) e com acometimento de órgãos distantes (D2).

O manejo do câncer de próstata localizado pode ser apenas observação, vigilância ativa ou terapias invasivas para tumores com comportamento mais agressivo, como prostatectomia ou radioterapia. A prostatectomia é o tratamento padrão-ouro para a doença localizada e reduz progressão para doença metastática e mortalidade. Entretanto, seu uso deve ser criterioso, tendo em vista suas complicações e a evolução clínica variável da doença. Para o adenocarcinoma de próstata de risco intermediário ou alto, localmente avançado ou com recidiva bioquímica, a abordagem terapêutica é variada e deve ser individualizado, podendo incluir prostatectomia radical com linfadenectomia, radioterapia externa e hormonioterapia de curta ou longa duração.

### 3.3 Adenocarcinoma de próstata avançado e resistente à castração

O câncer de próstata avançado é definido como aquele tipo em que no momento do diagnóstico já há presença de metástase ou quando há recidiva após tratamento primário curativo. A base do tratamento nesses casos é a castração, seja ela cirúrgica (orquiectomia bilateral) ou hormonal (agonistas ou antagonistas de GnRH/LHRH). Quando associada a um antiandrogênio é dita castração máxima. Uma vez em que as células neoplásicas dependem de testosterona para se multiplicarem, o uso da castração tem como objetivo aumentar sobrevida, diminuir morbidade e melhorar qualidade de vida. Apesar disso, está associada a um grande número de efeitos adversos que podem piorar a qualidade de vida, como diminuição da libido, disfunção erétil, fogachos, osteopenia, aumento do risco de doenças cardiovasculares, fadiga e ginecomastia.
Para minimizar esses efeitos, o uso do bloqueio hormonal intermitente tem sido proposto para pacientes específicos.

O câncer de próstata resistente à castração é definido como a progressão bioquímica (aumento de PSA) ou radiológica em pacientes com níveis de testosterona abaixo de 50ng/ml, alcançados tanto com castração hormonal ou cirúrgica. O tratamento desses pacientes é complexo devido à diversidade de tratamentos, com diferentes taxas de resposta e perfil de efeitos adversos. Complica a escolha terapêutica o fato de que nem sempre existem evidências de qualidade que comparem as diferentes alternativas. Apesar da escassez de evidência de qualidade, nessa situação recomenda-se manter o nível de testosterona abaixo de 50ng/ml (seja com orquiectomia ou hormonioterapia) para evitar uma progressão mais acelerada. Além disso, deve ser associada uma segunda modalidade terapêutica, que pode ser com quimioterápicos (taxanos), fármacos que interferem com a estimulação androgênica (abiraterona ou enzalutamida), imunoterapia (sipuleucel-T) ou rádio-223.

3.4 Recomendações atuais do Ministério da Saúde

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata do Ministério da Saúde recomendam a quimioterapia com docetaxel e prednisona para pacientes com doença metastática avançada refratária à castração em pacientes sintomáticos. Não apresenta outras recomendações e não menciona o uso de ciproterona nesta situação. Deixa em aberto a recomendação sobre o uso de abiraterona e enzalutamida, condicionando seu uso após análise específica da CONITEC. Encontra-se em análise na CONITEC um pedido de incorporação da abiraterona para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração e uso prévio de quimioterapia.

4 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA

Tipo: medicamento.
Princípio ativo: acetato de ciproterona.
Nome comercial: Androcur®, Prostman®.
Preço máximo para venda ao governo (PMGV) (0% ICMS): varia entre R$63,24 a R$101,84 (caixa com 20 comprimidos de 50mg).
Indicação aprovada na ANVISA: no homem, redução do impulso em desvios sexuais, tratamento antiandrogênico em carcinoma de próstata inoperável; na mulher, manifestações graves de androgenização, por exemplo, hirsutismo grave patológico, queda pronunciada de cabelo androgênio-dependente resultando em calvície (alopecia androgênica grave), frequentemente ocorrendo concomitante a formas graves de acne e/ou seborreia.

Posologia e forma de administração: administração de 100mg a 300mg ao dia, via oral.

Contraindicações: hipersensibilidade à ciproterona ou aos componentes da formulação, doença hepática, síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, neoplasia prévia ou atual no fígado (exceto metástase de câncer de próstata), presença ou história de meningeoma, doença debilitante, depressão grave e tromboembolismo.

Principais efeitos adversos: diminuição da libido, disfunção erétil, inibição reversível da espermato生殖, hepatotoxicidade e eventos tromboembólicos.

Farmacocinética: boa absorção via oral, com biodisponibilidade de 88%; pico sérico máximo em 3h e meia-vida aproximada de 40 horas; grande ligação à albumina plasmática, com cerca de 3,5 a 4% do fármaco em sua forma livre; metabolizado no fígado, principalmente pela enzima CYP3A4; eliminação em sua maior parte através de metabólitos na bile e uma menor parte na urina.

Farmacodinâmica: a ciproterona é um esteroide antiandrogênico, antigonadotrópico e com atividade semelhante aos progestágenos. Atua inibindo competitivamente o efeito dos androgênios em tecidos androgênio-dependentes e em nível central, com o efeito antigonadotrópico, o que reduz a síntese testicular de testosterona.

Indicação proposta para incorporação no SUS: adenocarcinoma de próstata resistente à castração.

5 ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS

O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre a eficácia, a efetividade, o custo-efetividade e o impacto financeiro da monoterapia com acetato de ciproterona em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistentes à castração. Importante salientar que o uso da ciproterona em monoterapia para a população especifica previamente mencionada é incomum. Usually, ela pode estar incluída como um adjuvante em protocolo de castração química, quando se deseja o bloqueio hormonal máximo.

5.1 Busca de evidências

Foram avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.
TABELA 1 PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

<table>
<thead>
<tr>
<th>População</th>
<th>Pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração (hormonal ou cirúrgica)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Intervenção (tecnologia)</td>
<td>Acetato de ciproterona</td>
</tr>
<tr>
<td>Comparação</td>
<td>Qualquer comparador (quimioterápicos, agonistas ou antagonistas de GnRH/LHRH, antiandrogênicos, abiraterona, enzalutamida, etc)</td>
</tr>
<tr>
<td>Desfechos</td>
<td>Sobrevida e qualidade de vida</td>
</tr>
<tr>
<td>Doença-alvo</td>
<td>Adenocarcinoma de próstata</td>
</tr>
<tr>
<td>Tipo de estudo</td>
<td>Revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, e ensaios clínicos randomizados individuais</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Pergunta**

Em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração, cirúrgica ou hormonal, o tratamento com acetato de ciproterona é eficaz e seguro no aumento da sobrevida e qualidade de vida quando comparado às alternativas disponíveis? O uso da ciproterona em monoterapia nessa população específica é incomum. Usualmente ela pode estar incluída como um adjuvante em protocolo de castração química, quando se deseja o bloqueio hormonal máximo. Entretanto, a pergunta ficou assim estruturada tendo em vista que este relatório visa responder a uma demanda da Justiça sobre um caso específico. Nessa demanda, o médico assistente pretendia fazer uso da ciproterona pois o paciente não teria condições financeiras de arcar com o tratamento que, no julgamento dele, seria indicado.

**Fonte dos dados**

As bases de dados consultadas foram a The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, EMBASE, LILACS e CRD - Centre for Reviews and Dissemination. As buscas eletrônicas foram realizadas até o dia 20 de dezembro de 2018. Não foram utilizados limites de tempo ou de idioma. Adicionalmente, foram consultadas as páginas de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e de sociedades médicas com interesse no tema.

**Critérios de inclusão dos artigos**

- Revisões sistemáticas com ou sem metanálise de ensaios clínicos randomizado;
- Ensaios clínicos randomizados individuais;
Critérios de exclusão

- Duplicatas, definidas como estudos individuais já incluídos em revisões sistemáticas elegíveis para esta revisão;

- Mais de uma publicação sobre o mesmo estudo reportando os mesmos dados (ou conjunto de dados já contidos em publicações incluídas);

- Estudos que não atendessem à pergunta PICO.

Critério de qualidade dos estudos

Os critérios de qualidade e indicadores metodológicos utilizados para avaliar os artigos foram os determinados pelas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde.  

Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de busca, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dados especificamente (Tabela 2). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 3.

<table>
<thead>
<tr>
<th>TABELA 2 TERmos UTILizados NAS ESTRATÉGIAS DE BUSCA</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>População</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>----------------</td>
</tr>
<tr>
<td>EMBASE</td>
</tr>
<tr>
<td>LILACS</td>
</tr>
</tbody>
</table>
5.2 Seleção dos artigos

Para aumentar a sensibilidade da busca, não foi aplicado limite temporal e no PUBMED foram aplicados termos apenas para “câncer de próstata”, sem limitar para “avançado”, “metastático”, “refratário” ou “resistente”. Após a busca nas bases de dados, foram encontrados 110 artigos não duplicados. Ao avaliar o título e o resumo e aplicando os critérios de inclusão e exclusão, 2 estudos foram selecionados para leitura na íntegra e ambos foram incluídos nessa revisão. As principais causas de exclusão dos estudos foram a não
utilização da população da pergunta PICO (especialmente a condição de ser refratário à castração), desenho inadequado (estudos observacionais, diretrizes de sociedades, etc) e desfecho diferente do estabelecido (por exemplo, ciproterona avaliada como tratamento do hot flush, um efeito adverso associado à castração hormonal). A relação dos estudos excluídos com a causa da exclusão está demonstrada no Anexo 1.

FIGURA 1 FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DOS ESTUDOS DE EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA
5.3 Evidências clínicas

Di Silverio et al. (1990)

Descrição do estudo

Di Silverio et al. (1990) publicou um ensaio clínico randomizado aberto em que selecionou pacientes com adenocarcinoma de próstata refratários à castração hormonal com agonista de LHRH combinado com ciproterona. O braço intervenção foi a substituição da ciproterona por flutamida 750mg/dia (um antiandrogênio não-esteroidal) e o grupo comparação foi a manutenção do esquema anterior; 52 pacientes foram incluídos no primeiro grupo e 48 no segundo. Não define um desfecho primário, mas compara sobrevida, parâmetros laboratoriais, resposta subjetiva dos pacientes (mensurada por questionários de sintomas) e resposta objetiva (me

nsurada por exame físico e radiológicos). Também apresenta análise de subgrupo, comparando pacientes em estágio D1 e D2.

Resultados principais

Os principais resultados são apresentados apenas como diferenças absolutas entre as medidas e não utiliza nenhuma estimativa de tamanho de efeito nem aplica teste estatístico. A mediana de sobrevida no grupo ciproterona foi de 9,3 meses, no subgrupo flutamida em estágio D1 foi de 18 meses e no subgrupo flutamida em estágio D2 foi de 12 meses. Com base nesses resultados, afirma que o grupo intervenção apresentou maior sobrevida, menor progressão objetiva e menos sintomas.

Limitações

Não há informação sobre como foi realizada a randomização nem apresenta tabela com as características principais dos dois grupos para que possamos julgar se esse processo produziu grupos comparáveis. Também não fornece dados sobre perdas e exclusões, impossibilitando o julgamento de viés de atrito. Não há cálculo de tamanho amostral nem foi aplicado qualquer método estatístico. Apesar disso, seu resultado sugere que a ciproterona, objeto de análise deste relatório, seja inferior à flutamida.

Análise do risco de viés
**TABELA 4 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DO ESTUDO DE DI SILVERIO ET AL. (1990) ATRAVÉS DA FERRAMENTA COLABORATIVA DA COCHRANE**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Risco de viés</th>
<th>Suporte para o julgamento</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Geração da sequência de alocação</td>
<td>Incerto</td>
</tr>
<tr>
<td>Sigilo da alocação</td>
<td>Incerto</td>
</tr>
<tr>
<td>Cegamento de participantes e profissionais</td>
<td>Alto risco</td>
</tr>
<tr>
<td>Cegamento dos avaliadores de desfecho</td>
<td>Alto risco</td>
</tr>
<tr>
<td>Desfecho incompleto</td>
<td>Incerto</td>
</tr>
<tr>
<td>Relato seletivo de desfecho</td>
<td>Incerto</td>
</tr>
<tr>
<td>Outros viéses</td>
<td>Alto risco</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Debruyne et al., (1998)**

Descrição do estudo

Debruyne et al., (1998) publicou um ensaio clínico randomizado multicêntrico em que selecionou pacientes com adenocarcinoma de próstata refratário à castração. O braço intervenção foi o uso de liarozole 600mg/dia (um agente retinoico bloqueador do metabolismo celular) e o comparador foi ciproterona 200mg/dia. Após esse estudo de 1998, não se encontra na literatura nenhum outro ensaio clínico testando o liarozole e nenhuma diretriz atual sequer o menciona. O desfecho primário foi sobrevida e os secundários foram segurança, níveis de PSA, escala de dor e questionário de qualidade de vida. O cálculo do tamanho amostral previa um total de 192 mortes observadas e o estudo incluiu 321 pacientes, 160 no braço intervenção e 161 no comparador, totalizando 232 mortes observadas.

**Resultados principais**

Houve 21,8% de perdas no grupo intervenção e 13% no grupo controle. O principal resultado observado foi maior sobrevida para o grupo intervenção, com HR 0,76 (0,56-0,99) e P = 0,039. Não houve diferença em relação à capacidade funcional.

**Limitações**

Novamente, aqui não há nenhuma informação sobre o processo de randomização, o que impossibilita o julgamento de pontos importantes como geração da sequência de alocação e sigilo de alocação. Houve diferença entre os grupos nas características iniciais após a randomização e o resultado
significativo só foi encontrado após uma análise ajustada. O estudo apresenta ainda claro viés corporativo, uma vez em que foi patrocinado pela indústria farmacêutica e escolhe como comparador a ciproterona, um medicamento que à época apresentava estudos sugerindo ser inferior a outras alternativas disponíveis.

_Análise do risco de viés_

TABELA 5 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DO ESTUDO DE DEBRUYNE ET AL. (1998) ATRAVÉS DA FERRAMENTA COLABORATIVA DA COCHRANE

<table>
<thead>
<tr>
<th>Risco de viés</th>
<th>Suporte para julgamento</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Geração da sequência de alocação</td>
<td>Incerto</td>
</tr>
<tr>
<td>Sigilo da alocação</td>
<td>Incerto</td>
</tr>
<tr>
<td>Cegamento de participantes e profissionais</td>
<td>Alto risco</td>
</tr>
<tr>
<td>Cegamento dos avaliadores de desfecho</td>
<td>Alto risco</td>
</tr>
<tr>
<td>Desfecho incompleto</td>
<td>Incerto</td>
</tr>
<tr>
<td>Relato seletivo de desfecho</td>
<td>Incerto</td>
</tr>
<tr>
<td>Outros viéses</td>
<td>Alto risco</td>
</tr>
</tbody>
</table>

5.4 Avaliação da qualidade da evidência

TABELA 6 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS DO ESTUDO DE DEBRUYNE ET AL. (1998) ATRAVÉS DA FERRAMENTA COLABORATIVA DA COCHRANE

<table>
<thead>
<tr>
<th>Certeza da evidência</th>
<th>Sumário de Resultados</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ne de participantes (estudos)</td>
<td>Risco de viés</td>
</tr>
<tr>
<td>Sobrevida</td>
<td>421 (2 ECRs)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
| | Flutamida superior a Ciproterona. Sobrevida mediana com CPA: 9,3 meses; Sobrevida mediana com FLU: 12 meses (estágio D1) e 18 meses (estágio D2 -
TABELA 7 RESUMO DAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS E LIMITAÇÕES DOS ESTUDOS

<table>
<thead>
<tr>
<th>Autor, ano</th>
<th>Di Silverio, 1990128</th>
<th>Debruyne, 199827</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>País</td>
<td>Não menciona</td>
<td>Multicêntrico (10 países)</td>
</tr>
<tr>
<td>Desenho</td>
<td>Ensaio clínico randomizado aberto</td>
<td>Ensaio clínico randomizado aberto</td>
</tr>
<tr>
<td>População</td>
<td>Pacientes com adenocarcinoma de próstata refratários à castração hormonal com agonista de LHRH combinado com ciproterona</td>
<td>Pacientes com adenocarcinoma de próstata refratário à castração</td>
</tr>
<tr>
<td>Intervenção e comparadores</td>
<td>Intervenção: substituição da ciproterona por flutamida 750mg/dia (um antiandrogênio não-esteroidal) Comparador: manutenção do esquema anterior, com ciproterona 200mg/dia</td>
<td>Intervenção: liarozole 600mg/dia (agente retinoide bloqueador do metabolismo celular) Comparador: ciproterona 200mg/dia</td>
</tr>
<tr>
<td>Desfechos</td>
<td>Não define desfecho primário Compara sobrevida, parâmetros laboratoriais e resposta objetiva (mensurada por exame físico e radiológicos)</td>
<td>Desfecho primário: sobrevida Desfechos secundários: segurança, níveis de PSA, escala de dor e de qualidade de vida</td>
</tr>
<tr>
<td>Principais resultados</td>
<td>São apresentados apenas como diferenças absolutas entre as medidas e não utiliza medida de tamanho de efeito nem teste estatístico O grupo intervenção apresentou maior sobrevida, menor progressão objetiva e menos sintomas</td>
<td>Maior sobrevida para o grupo intervenção, com HR 0,76 (0,56-0,99) e P = 0,039 Qualidade de vida: capacidade funcional avaliada através da escala FLIC em estudo comparando</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Sobrevida livre de progressão

<table>
<thead>
<tr>
<th>321 (1 ECR)</th>
<th>grave a</th>
<th>não grave</th>
<th>grave b</th>
<th>grave c</th>
<th>nenhum</th>
<th>MUITO BAIXA</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Estudo único comparando liarozol com ciproterona. Menor sobrevida livre de progressão com ciproterona (HR 0,93, IC95% 0,72 a 1,2). Sobrevida bruta livre de progressão mediana de 4,9 meses com liarozol e de 4,6 meses com ciproterona, contudo mais grave os pacientes no grupo lirozol.</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Qualidade de vida

<table>
<thead>
<tr>
<th>321 (1 ECR)</th>
<th>grave a</th>
<th>não grave</th>
<th>muito grave</th>
<th>grave c</th>
<th>nenhum</th>
<th>MUITO BAIXA</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Capacidade funcional avaliada através da escala FLIC em estudo comparando liarozol com ciproterona: não houve diferença (dados não apresentados)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Efeitos adversos

<table>
<thead>
<tr>
<th>321 (1 ECR)</th>
<th>grave a</th>
<th>não grave</th>
<th>grave f</th>
<th>grave g</th>
<th>nenhum</th>
<th>MUITO BAIXA</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ciproterona associada a náusea ou vômito (7%) e dispneia (5%). Em comparação, mais efeitos adversos com liarozol - náusea ou vômito (11%), fadiga (6%).</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
22

| Limitações | Estudo aberto | Não descreve como foi feita a randomização, impossibilitando o julgamento sobre a geração da sequência de alocação e sigilo da alocação | Não apresenta as características iniciais dos dois grupos, impossibilitando julgar se a randomização foi efetiva e se há algum fator de confusão | Não fornece dados sobre perdas e exclusões, impossibilitando o julgamento de viés de atrito | Não há cálculo de tamanho amostral nem aplicação de teste estatístico | Não publicou protocolo previamente à condução do estudo, o que dificulta o julgamento sobre relato seletivo de desfecho | Viés corporativo |

| Limitações | Estudo aberto | Não descreve como foi feita a randomização, impossibilitando o julgamento sobre a geração da sequência de alocação e sigilo da alocação | Diferenças entre os grupos nas características iniciais; o resultado do desfecho primário só foi significativo após controle para esses confundidores | Não publicou protocolo previamente à condução do estudo, o que dificulta o julgamento sobre relato seletivo de desfecho |

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O objetivo principal das análises econômicas em saúde é o de apontar quais, entre as tecnologias alternativas para tratar determinada condição, possuem o potencial para maximizar o benefício em saúde em um cenário de restrição de recursos financeiros. Portanto, análises econômicas são adequadas no processo de avaliação de tecnologias em saúde quando já há evidência de que uma intervenção traz ganhos para a saúde da população, ou seja, são eficazes e efetivas, e deve-se partir para avaliação de sua viabilidade financeira para o sistema de saúde. Por este motivo, a elaboração deste relatório não incluiu estudo de custo-efetividade, considerando a ausência de evidência que comprove a efetividade da ciproterona.

7 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Não foi realizada uma Análise de Impacto Orçamentário (AIO) completa, apenas uma estimativa simples de custos da tecnologia considerando somente o preço do medicamento na perspectiva do SUS.

Para o cálculo, foi considerado o Preço Máximo para Venda ao Governo (PMGV) do medicamento, com 0% de ICMS, que varia entre R$50,49 a R$81,31 a caixa de 50mg com 20 comprimidos e o valor mínimo por comprimido de 50mg é de R$2,52. A dose preconizada é de 100mg a 300mg ao dia, via oral. Portanto, a estimativa de custo do tratamento para 1 paciente por 30 dias pode variar de R$151,47 para a dose mínima a R$453,60 para a dose de 300 mg, levando em conta o valor mínimo da ciproterona por comprimido.
Considerando uma sobrevida média de 10 meses, o custo do tratamento varia entre R$1.151,47 a R$4.536,00 em medicamentos para um paciente.

O custo aproximado das alternativas terapêuticas seria:

- **Liarozol**: não há registro na ANVISA desta tecnologia
- **Flutamida**: posologia 750mg/dia; preço mínimo caixa 250mg com 20 comprimidos: R$ 60,32 PMVG ICMS 0% ou R$3,02 por comprimido; Custo do tratamento aproximadamente R$ 271,44 por 30 dias ou R$2.714,40 por 10 meses.
- **Docetaxel**: posologia 75 mg/m2 a cada 3 semanas + prednisona ou prednisolona 5 mg via oral duas vezes ao dia continuamente; preço mínimo ampola docetaxel 20mg/ml frasco 1ml: R$ 418,67 PMVG ICMS 0%; considerando a posologia de 120mg/dose, o custo aproximado da aplicação única é R$2.512,02 ou aproximadamente R$35.168,28 por 10 meses de tratamento.
- **Abiraterona**: posologia 1.000 mg em uma única tomada diária; preço mínimo 250mg caixa com 30 comprimidos R$1.123,09 PMVG ICMS 0% ou R$37,43 por comprimido; Custo do tratamento aproximadamente R$4.492,00 por 30 dias ou R$ 44.920,00 por 10 meses.

Para uma população de 13.000 pacientes ao ano, (68.220 novos casos em um ano e 20% resistente a castração), considerando que toda a população irá receber o tratamento, o custo anual estimado para o SUS, tanto da ciproterona quanto das alternativas terapêuticas, está descrito no Quadro 1.

### QUADRO 1
**CUSTO ANUAL ESTIMADO PARA O SUS APENAS COM CUSTOS DO MEDICAMENTO, CONSIDERANDO QUE TODA A POPULAÇÃO IRÁ RECEBER A ALTERNATIVA PROPOSTA (POPULAÇÃO – 13.000 PACIENTES/ANO)**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Medicamento</th>
<th>Custo anual por paciente</th>
<th>Custo total anual (13.000 pacientes/ano)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ciproterona</td>
<td>R$ 2.275,20 a R$6.825,60</td>
<td>R$29.577.600,00 a R$88.732.800,00</td>
</tr>
<tr>
<td>Flutamida</td>
<td>R$3.257,28</td>
<td>R$42.344.640,00</td>
</tr>
<tr>
<td>Abiraterona</td>
<td>R$53.904,00</td>
<td>R$700.752.000,00</td>
</tr>
<tr>
<td>Docetaxel</td>
<td>R$45.216,36</td>
<td>R$587.812.680,00</td>
</tr>
</tbody>
</table>

8  **RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE E DE SOCIEDADES DE ESPECIALISTAS**

**Sociedade Brasileira de Urologia e a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica**

A Sociedade Brasileira de Urologia e a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica publicaram um consenso sobre o tratamento do câncer de próstata avançado. Para a doença metastática resistente à hormonioterapia, recomendam quimioterapia (docetaxel) ou abiraterona/enzalutamida, a depender do quadro clínico do paciente. Não recomendam o uso de ciproterona nessa condição. Este mesmo relatório
também não recomenda o uso de ciproterona nem mesmo como tratamento inicial para câncer de próstata avançado, tendo como base estudos que sugerem aumento de mortalidade com o uso desse fármaco\textsuperscript{14}.

\textbf{National Institute for Health and Care Excellence (NICE)}

O \textit{National Institute for Health and Care Excellence (NICE)} do Reino Unido recomenda como tratamento para o câncer de próstata resistente à hormonioterapia o uso de docetaxel. Não menciona o uso de ciproterona para essa condição\textsuperscript{15}.

\textbf{Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)}

A \textit{Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)} não tem nenhum relatório sobre a ciproterona para essa condição clínica.

\textbf{American Society of Clinical Oncology (ASCO)}

A \textit{American Society of Clinical Oncology (ASCO)} publicou uma diretriz para o tratamento de câncer de próstata resistente à castração. Nesse documento, recomenda manter a hormonioterapia e associar abiraterona/prednisona, enzalutamida, rádio-223 ou docetaxel/prednisona. Não faz menção ao uso da ciproterona\textsuperscript{16}.

\textbf{European Association of Urology, European Society for Radiotherapy & Oncology e International Society for Geriatric Oncology}

A \textit{European Association of Urology, European Society for Radiotherapy & Oncology e a International Society for Geriatric Oncology} publicaram uma diretriz conjunta baseada em evidência para o tratamento do câncer de próstata\textsuperscript{17}. Recomenda o uso de abiraterona, docetaxel, enzalutamida, rádio-223 ou sipuleucel-T em pacientes com câncer de próstata resistente à hormonioterapia. Não menciona o uso de ciproterona e também alerta para a possibilidade de menor sobrevida com o uso dessa medicação.
9 AVALIAÇÃO GERAL (GRADE)

TABELA 8 AVALIAÇÃO GERAL DA EVIDÊNCIA DE ACORDO COM METODOLOGIA GRADE

<table>
<thead>
<tr>
<th>Deve ciproterona, em comparação à terapia padrão, ser utilizada em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração, seja cirúrgica ou hormonal?</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>POPULAÇÃO:</strong> Pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração, seja cirúrgica ou hormonal</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>INTERVENÇÃO:</strong> Ciproterona</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>COMPARADOR:</strong> Terapia padrão (Flutamida, Liarozol)</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>DESEFECHOS PRINCIPAIS</strong> Benéficos: Sobrevida; Sobrevida livre de progressão; Qualidade de vida; Riscos: Efeitos adversos;</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>CENÁRIO</strong> Todo Brasil (Perspectiva SUS)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Problema
O problema é uma prioridade?

O câncer de próstata é a segunda neoplasia mais frequente em homens em todo o mundo, com estimativa de 7,8 mortes a cada 100mil habitantes no ano de 2012, representando 6,6% do total de óbitos masculinos. No Brasil, apresenta a maior incidência entre as neoplasias em homens, excluindo-se os tumores de pele não-melanoma, com estimativa de 68.220 novos casos entre 2018 e 2019. Apesar da tendência de aumento na incidência, decorrente do envelhecimento da população e do diagnóstico precoce, a mortalidade vem diminuindo, como consequência da melhoria dos tratamentos. Ao diagnóstico, cerca de 80% dos pacientes apresentam doença localizada, 12% acometimento regional e 4% metástases. Dentre os pacientes submetidos à castração, seja química ou cirúrgica, entre 10-20% desenvolvem câncer de próstata resistente à castração. Portanto, estima-se que existam cerca de 13.000 pacientes/ano com adenocarcinoma de próstata resistente à castração, seja cirúrgica ou hormonal.

Efeitos desejáveis
Quão substancial são os efeitos desejáveis esperados?

Não foi identificado benefício a favor da ciproterona nos estudos. Observada menor sobrevida em relação aos comparadores (flutamida e liarozol). Dados semelhantes para sobrevida livre de progressão e qualidade de vida.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Desfechos</th>
<th>№ de participantes (estudos)</th>
<th>Seguimento</th>
<th>Certeza da evidência (GRADE)</th>
<th>Efeito relativo (95% CI)</th>
<th>Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Sobrevida</td>
<td>421 (2 ECRs)</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Flutamida (FLU) superior a Ciproterona (CPA). Sobrevida mediana com CPA: 9,3 meses; Sobrevida mediana com FLU: 12 meses (estágio D1) e 18 meses (estágio D2 - metástase a distância); Liarozol (LIA) superior a Ciproterona: HR 0,76 (0,56-0,99). A sobrevida mediana foi igual entre os dois grupos (10,3 meses), contudo pacientes no grupo LIA mais graves.</td>
</tr>
</tbody>
</table>
| Sobrevida livre de progressão | 321 (1 ECR)
|                          |                             |            |                             | MUITO BAIXA  |
|                           |                             |            |                             | HR 0,93 (0,72 para 1,20) | Estudo único comparando liarozol com ciproterona. Menor sobrevida livre de progressão com ciproterona (HR 0,93, IC95% 0,72 a 1,2). Sobrevida bruta livre de progressão mediana de 4,9 meses com liarozol e de 4,6 meses com ciproterona, contudo mais grave os pacientes no grupo liarozol. |
| Qualidade de vida         | 321 (1 ECR)                 |            |                             |                          | Capacidade funcional avaliada através da escala FLIC em estudo comparando liarozol com ciproterona: não houve diferença (dados não apresentados) |

### Efeitos indesejáveis

#### Ciproterona

Ciproterona associada a menores efeitos adversos (dispneia, náuseas e doença de pele) quando comparada a liarozol.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Desfechos</th>
<th>№ de participantes (estudos)</th>
<th>Seguimento</th>
<th>Certainty of the evidence (GRADE)</th>
<th>Efeito relativo (95% CI)</th>
<th>Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Eventos adversos</td>
<td>321 (1 ECR)</td>
<td></td>
<td>MUITO BAIXA</td>
<td></td>
<td>Ciproterona associada a náusea ou vômito (7%) e dispneia (5%). Em comparação, mais efeitos adversos com liarozol - náusea ou vômito (11%), fadiga (6%)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

### Balanço entre efeitos (riscos e benefícios)

O balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou o comparador?

O balanço de efeitos é desfavorável à ciproterona, uma vez que esteve associado a menor sobrevida, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida.

Em relação a eventos adversos, a ciproterona pode causar eventos adversos como diminuição da libido, disfunção erétil, inibição reversível da espermatogênese, hepatotoxicidade e eventos tromboembólicos, mas não observado nesse estudo único.

Docetaxel, de acordo com a literatura, está associado aos efeitos adversos: neutropenia, anemia, trombocitopenia.

Descrito na literatura outros eventos adversos associado a ciproterona (diminuição da libido, disfunção erétil, inibição reversível da espermatogênese, hepatotoxicidade e eventos tromboembólicos), mas não observado nesse estudo único.

Docetaxel, de acordo com a literatura, está associado aos efeitos adversos: neutropenia, anemia, trombocitopenia.

---

a. Estudo aberto, sem descrição adequada de randomização e processo de alocação.

b. A alternativa utilizada no SUS é geralmente docetaxel, não sendo utilizada flutamida ou liarozol.

c. Sobrevida bruta livre de progressão mediana de 4,9 meses com liarozol e de 4,6 meses com ciproterona, contudo mais grave os pacientes no grupo liarozol.

d. Estudo único, intervalo de confiança amplo.

e. Estudo único, refere resultado como não significativo. Presumida imprecisão, apesar de não poder ser avaliada formalmente.

---

26
Certeza na evidência

Qual é a certeza geral na evidência dos efeitos?

Evidência baixa de que ciproterona está associada a um aumento de mortalidade.
Evidência muita baixa para sobrevida livre de progressão e qualidade de vida.
Afeta a qualidade o fato de:
- Serem apenas 2 estudos (421 pacientes);
- Comparadores utilizados não são disponibilizados pelo SUS (liarozol e flutamida);
- Estudos clínicos abertos, com descrição inadequada de randomização e alocação.

Valores e preferências dos pacientes

Existe incerteza ou variabilidade importante sobre quanto os pacientes valorizam os desfechos principais?

Os desfechos avaliados são importantes para todos os pacientes (sobrevida e qualidade de vida).
Provavelmente não há importante variabilidade entre os pacientes.

Necessidade de recursos

Qual o custo necessário ao tratamento?

Preço máximo para compra (0% ICMS): varia entre R$50,49 a R$81,31 (caixa de 50mg com 20 comprimidos).
Valor mínimo por comprimido de 50mg: R$2,52
Posologia e forma de administração: administração de 100mg a 300mg ao dia, via oral.
Custo do tratamento por 30 dias: varia de R$151,47 a R$453,60
Considerando uma sobrevida média de 10 meses, o custo do tratamento varia entre R$1.151,70 a R$4536,00 em medicamentos.
Custo aproximado das alternativas terapêuticas:
Liarozol: não há registro da ANVISA
Flutamida: posologia 750mg/dia; preço mínimo caixa 250mg com 20 comprimidos: R$ 60,32 PMVG ICMS 0% ou R$53,43 por comprimido;
Custo do tratamento aproximadamente R$ 271,44 por 30 dias ou R$2.714,40 por 10 meses.
Docetaxel: posologia 75 mg/m2 a cada 3 semanas + prednisona ou prednisolona 5 mg via oral duas vezes ao dia continuamente; preço mínimo ampola docetaxel 20mg/ml frasco 1ml: R$ 418,67 PMVG ICMS 0%; considering a posologia de 120mg/dose, o custo aproximado da aplicação única é R$2.512,02 ou aproximadamente R$35.168,28 por 10 meses de tratamento.
Abiraterona: posologia 1.000 mg em uma única tomada diária; preço mínimo 250mg caixa com 30 comprimidos R$37,43 por comprimido; Custo do tratamento aproximadamente R$ 44.920,00 por 10 meses.

Custo anual estimado para o SUS apenas com custos do medicamento, considerando que toda a população irá receber a alternativa proposta (população – 13.000 pacientes/ano)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Medicamento</th>
<th>Custo anual por paciente</th>
<th>Custo total anual (13.000 pacientes/ano)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ciproterona</td>
<td>R$ 1817,64a R$5.443,20</td>
<td>R$23.629.320.00 a R$70.761.600,00</td>
</tr>
<tr>
<td>Flutamida</td>
<td>R$3.257,28</td>
<td>R$42.344.640,00</td>
</tr>
<tr>
<td>Abiraterona</td>
<td>R$53.904,00</td>
<td>R$700.752.000,00</td>
</tr>
<tr>
<td>Docetaxel</td>
<td>R$45.216,36</td>
<td>R$587.812.680,00</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Custo-efetividade

A custo-efetividade de intervenção favorece a intervenção ou o comparador?

Não foram identificadas análises econômicas publicadas avaliando a questão de interesse.
O desenvolvimento de um modelo de custo-efetividade no cenário do SUS não é recomendado, uma vez que há a ausência de evidência que comprove a efetividade da intervenção.

Equidade

Qual seria o impacto na equidade em saúde?

Pacientes com essa condição tem poucas alternativas terapêuticas, e a disponibilização de alternativas adicionais pode ser favorável nesse cenário.

Aceitabilidade

A intervenção é aceitável para as partes interessadas?

A ciproterona é um tratamento oral em geral é uma opção que teria alta aceitabilidade comparada a quimioterapia. Além disso, parece ser melhor tolerado do que as alternativas.
Possibilidade de resistência por parte de alguns pacientes em função dos efeitos adversos estrogênicos.
Viabilidade de implementação
A intervenção é viável de implementação?

Ciproterona na apresentação de 50mg/comprimido já está na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME). Compõe o Componente Especializado de Assistência Farmacêutica, disponibilizado para as indicações Hiperplasia Adrenal Congênita (CID10 E25.0), Puberdade Precoce Central (E22.8) e Síndrome de Ovários Policísticos e Hirsutismo (E28.0, E28.2, L68.0). Não está disponibilizado para Neoplasias da Próstata, contudo sua inclusão seria relativamente simples.

10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração. Utilizaram-se os termos “castration-resistant prostate cancer”, “hormone-refractory prostate câncer”, “castrate-resistant prostate cancer”, “castration-resistant prostate carcinoma”, “prostate adenocarcinoma”, e “carcinoma prostate”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com acetato de ciproterona, tecnologia analisada neste relatório.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) e U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Diante ao exposto, no horizonte foi detectada uma tecnologia para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração (Quadro 3).

QUADRO 2 MEDICAMENTO POTENCIAL PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA RESISTENTE À CASTRAÇÃO

<table>
<thead>
<tr>
<th>Nome do princípio ativo</th>
<th>Mecanismo de ação</th>
<th>Via de administração</th>
<th>Estudos clínicos</th>
<th>Aprovação para tratamento de adenocarcinoma de próstata resistente à castração</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Rucaparibe</td>
<td>Inibidor de PARP¹</td>
<td>Oral</td>
<td>Fase 3b</td>
<td>ANVISA, EMA e FDA Sem registro</td>
</tr>
</tbody>
</table>

PARP= inibidor de poli (ADP-ribose) polimerase.

Estudo concluído
Recrutando

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso da ciproterona em monoterapia em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração é incomum. Usualmente ela pode estar incluída como um adjuvante em protocolo de castração química, quando se deseja o bloquio hormonal máximo.

Após busca sistemática da literatura foram encontradas evidências de muito baixa qualidade mostrando inferioridade da ciproterona no tratamento de pacientes com adenocarcinoma de próstata refratário à castração. Ainda, nenhum desses estudos utilizou como comparador estratégias terapêuticas atuais recomendas por diretrizes internacionais e pela diretriz do Ministério da Saúde (este recomenda o uso do quimioterápico docetaxel)\(^1\). Portanto, consideramos que não há evidência que permita concluir sobre a efetividade da ciproterona nesta população de pacientes. Consequentemente, não há indicação da realização de análise econômica.

A ciproterona foi o primeiro antiandrogênio a ser utilizado no tratamento do câncer de próstata, raramente em monoterapia, usualmente associado a agonistas ou antagonistas de GnRH/LHRH. Seu uso era mais disseminado nas décadas de 1980 e 1990, época em que as diretrizes para condução de estudos clínicos atualmente utilizadas não estavam disponíveis. Ademais, há escassez de evidência que embase seu uso. Isso é mais evidente quando consideramos população específica que são os pacientes com câncer de próstata refratários à castração. Importante mencionar que um ensaio clínico e uma revisão sistemática com metanálise sugeriram menor sobrevida para pacientes em uso de ciproterona entre pacientes com adenocarcinoma de próstata avançado\(^53,91\). Estes estudos não foram incluídos no relatório porque a população considerada não foi aquela da pergunta PICO, pacientes com doença resistente à castração.

As diretrizes nacionais e internacionais avaliadas neste relatório recomendam como alternativa terapêutica para o câncer de próstata avançado resistente à castração a abiraterona/prednisona,
enzalutamida, rádio-223 ou docetaxel/prednisona; não mencionam a ciproterona como uma alternativa adequada. A Sociedade Brasileira de Urologia, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, a American Society of Clinical Oncology e a European Association of Urology, European Society for Radiotherapy & Oncology e a International Society for Geriatric Oncology são unânimes em não recomendar ciproterona e ainda alertam sobre essa medicação poder estar associada com menor sobrevida14,16,17.

12 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 74ª reunião ordinária, nos dias 06 e 07 de fevereiro de 2019, recomendou a não incorporação no SUS do acetato de ciproterona em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração. Considerou-se que não há evidência científica que embasem a possibilidade da utilização do medicamento para indicação proposta que o seu uso, nas condições demandadas, pode ocasionar riscos aos pacientes.

13 CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação da Conitec “Acetato de ciproterona em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração” foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 11/2019 entre os dias 28/02/2019 e 19/03/2019. Do total de contribuições recebidas, apenas uma contribuição técnico-científica foi avaliada, sendo as demais excluídas. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio e que possuam relação com o tema da consulta pública.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais, c) classificação dos conteúdos em favoráveis ou não favoráveis à recomendação inicial da CONITEC e d) categorização das unidades de significado.

A seguir, será apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas, sendo que o teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (http://conitec.gov.br).
13.1 Contribuições técnico-científicas

O formulário para contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) as evidências clínicas, (3) a avaliação econômica, (4) o impacto orçamentário e (5) outros aspectos além dos citados.

Das 37 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, a região Sudeste (n = 21) e a Sul (n = 11) apresentaram o maior número de contribuições. Representantes de pacientes foram os que mais contribuíram, com 26 das 37 contribuições, seguido por interessados no tema, com 9.

Foram excluídas 36 contribuições, por abordarem um tema diferente do relatório em questão. A única contribuição remanescente concordou parcialmente com a recomendação da CONITEC e foi encaminhada por pessoa jurídica, comentando sobre a recomendação e sobre evidências científicas.

Essa contribuição afirma que o bloqueio androgênico máximo (com análogo de LHRH e bloqueador periférico, como a ciproterona) caiu em desuso, especialmente com o desenvolvimento de novos agentes hormonais anti-androgênicos. Contudo, ressalta que o uso de bloqueador androgênico periférico, como a ciproterona, sempre em associação aos agonistas de LHRH, pode evitar surto clínico decorrente do aumento de hormônios no início do tratamento ou quando não há disponibilidade de novos agentes e o paciente não apresenta critérios para tratamento quimioterápico. Considerando que o objetivo deste relatório foi avaliar o uso da ciproterona em monoterapia e não como estratégia de bloqueio hormonal máximo em associação com agonistas LHRH, a contribuição apresentada não está relacionada à recomendação da Conitec. O Plenário da comissão posicionou-se de forma contrária apenas ao uso de ciproterona em monoterapia para pacientes com adenocarcinoma de próstata avançado resistente à castração e não deliberou sobre seu uso adjuvante ao bloqueio hormonal com agonista LHRH.

Foi incluído um anexo à essa contribuição no bloco de evidência clínica. Pelo mesmo motivo anteriormente explicitado, essas referências não foram consideradas pertinentes para a demanda específica que este relatório visava responder.

13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes. A primeira se refere às características do participante e a segunda, às contribuições acerca do relatório em consulta, que estão estruturadas em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante
sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

Foram recebidas 8 contribuições sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação, que foram estratificadas conforme as características a) experiência profissional e b) experiência pessoal.

Das 8 contribuições recebidas de experiência ou opinião, metade eram da região Sudeste e metade da região Sul. Interessados no tema apresentaram 6 contribuições e representantes de pacientes, 2. A totalidade dessas contribuições foi excluída pois tratavam de tema diferente ao presente relatório.

13.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação da Consulta Pública, conclui-se que a maioria das contribuições não era específica sobre o tema. A contribuição na pessoa jurídica concorda parcialmente com a recomendação da CONITEC. Entende-se que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

14 RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 76ª reunião do plenário do dia três de abril de 2019 deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação do acetato de ciproterona em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 432/2019.
PORTARIA Nº 25, DE 22 DE ABRIL DE 2019

Torna pública a decisão de não incorporar o acetato de ciproterona em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DOMINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar o acetato de ciproterona em pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: http://conitec.gov.br/.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

DENIZAR VIANNA ARAUJO
16 REFERÊNCIAS


33. de Voogt, H., Smith, P., Pavone-Macaluso, M., de Pauw, M. & Suciu, S. Cardiovascular side effects of


42. Robinson, M. EORTC protocol 30805: a phase III trial comparing orchidectomy versus orchidectomy and cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate.


81. de Voogt, H. *et al.* Maximum androgen blockade using LHRH agonist buserelin in combination with short-term (two weeks) or long-term (continuous) cyproterone acetate is not superior to standard androgen deprivation in the treatment of advanced prostate cancer. Final analysis of EORTC GU Group Trial 30843. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EROTC) Genito-Urinary Tract Cancer


100. Klotz, L. *et al.* Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen...


119. Creak, A. et al. Randomised pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate


<table>
<thead>
<tr>
<th>Estudo encontrado</th>
<th>Motivo da exclusão</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Burchardt et al. (1972)</td>
<td>Desfecho diferente do definido na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Bartsch et al. (1977)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Jacobi et al. (1979)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Pavone-Macaluso et al. (1980)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Jacobi et al. (1980)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Spona et al. (1980)</td>
<td>Desfecho diferente do definido na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Pavone-Macaluso et al. (1982)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Sander et al. (1982)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Eaton et al. (1983)</td>
<td>Desfecho diferente do definido na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Hoisaeter et al. (1985)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Robinson et al. (1985)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Bolla (1986)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>De Voogt et al. (1986)</td>
<td>Desfecho diferente do definido na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Pavone-Macaluso et al. (1986)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Sogani et al. (1987)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Pavone-Macaluso et al. (1987)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Tunn et al. (1987)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Robinson et al. (1987)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Debruyne et al. (1988)</td>
<td>Intervenção diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Sandow et al. (1988)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Robinson (1988)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Robinson (1988b)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Borgmann et al. (1988)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Referência</td>
<td>Descrição</td>
</tr>
<tr>
<td>----------------------------------------------</td>
<td>---------------------------------------------------------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>De Vooght et al. (1988)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Waxman et al. (1988)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Bouffioux (1988)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Waxman (1989)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Pavone-Macaluso et al. (1989)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>De Vooght et al. (1989)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Tunn (1989)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Di Silverio et al. (1990)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Di Silverio et al. (1990)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Moffat (1990)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>De Vooght (1990)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Williams et al. (1990)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Schroder (1990)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Sciarra et al. (1990)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>De Vooght et al. (1990)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Ostri et al. (1991)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Kennealey et al. (1991)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Jorgensen et al. (1993)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Bruchovsky et al. (1993)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Klijn et al. (1993)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Ferrari et al. (1993)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Robinson (1993)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Aus et al. (1994)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Goldenberg et al. (1995)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Robinson et al. (1995)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Jorgensen et al. (1995)</td>
<td>Desfecho diferente do definido na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Referência</td>
<td>Obs.</td>
</tr>
<tr>
<td>------------</td>
<td>------</td>
</tr>
<tr>
<td>Goldenberg et al. (1996)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Thorpe et al. (1996)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Hugosson et al. (1996)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Gleave et al. (1996)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Tunn et al. (1996)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Ferrari et al. (1996)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Goldenberg et al. (1996)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Hellstrom et al. (1997)</td>
<td>Desfecho diferente do definido na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Theyer et al. (1997)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Bolla et al. (1997)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>De Voogt et al. (1998)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Sella et al. (1998)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Denis (1998)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Sylvester et al. (1998)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Rabbani et al. (1998)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Klotz et al. (1999)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Seidenfeld et al. (1999)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Prezioso et al. (1999)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Bolla (1999)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Chertin et al. (2000)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Green et al. (2002)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Bullock et al. (2002)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Green et al. (2002b)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Parker et al. (2002)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Neymark et al. (2002)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Bolla et al. (2002)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Autor(e)</td>
<td>Detalhes</td>
</tr>
<tr>
<td>--------------------------</td>
<td>---------------------------------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td>Gurina et al. (2003)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Samant et al. (2003)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Klotz et al. (2003)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Collette et al. (2003)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Prezioso et al. (2004)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Schroder et al. (2004)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Green et al. (2004)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Schroder et al. (2004b)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Appu et al. (2005)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Jenkins et al. (2005)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Sugiono et al. (2005)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Dearnaley et al. (2005)</td>
<td>Intervenção diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Lukka et al. (2006)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Bruchovsky et al. (2006)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Augustovski et al. (2006)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Bruchovsky et al. (2007)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Bruchovsky et al. (2008)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Calais da Silva et al. (2009)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Irani et al. (2010)</td>
<td>Desfecho diferente do definido na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Frisk et al. (2010)</td>
<td>Desfecho diferente do definido na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Bolla et al. (2010)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Creak et al. (2013)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Verhagen et al. (2014)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Calais da Silva et al. (2014)</td>
<td>População diferente da definida na pergunta PICO</td>
</tr>
<tr>
<td>Rhee et al. (2015)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Torchio et al. (2016)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Abrahamsson et al. (2017)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
<tr>
<td>Crawford et al. (2018)</td>
<td>Desenho do estudo diferente dos definidos nos critérios de inclusão</td>
</tr>
</tbody>
</table>