

Monitoramento do **HORIZONTE TECNOLÓGICO**

06
2022

MEDICAMENTOS PARA TRATAMENTO DE
PRIMEIRA LINHA DO CÂNCER DE PRÓSTATA
METASTÁTICO RESISTENTE À CASTRAÇÃO



SUPERVISÃO

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS – MINISTÉRIO DA SAÚDE
CLEMENTINA CORAH LUCAS PRADO – MINISTÉRIO DA SAÚDE
LUCIENE FONTES SCHLUCKEBIER BONAN – MINISTÉRIO DA SAÚDE
TACILA PIRES MEGA- MINISTÉRIO DA SAÚDE

ELABORAÇÃO

ALINE DO NASCIMENTO – NATS/DIPEP/CONPREV/INCA/MS
LAURA AUGUSTA BARUFALDI – NATS/DIPEP/CONPREV/INCA/MS
MIRIAN CARVALHO DE SOUZA – DIPEP/CONPREV/INCA/MS
RAPHAEL DUARTE CHANÇA – NATS/DIPEP/CONPREV/INCA/MS

REVISÃO INTERNA

THAÍS CONCEIÇÃO BORGES - MINISTÉRIO DA SAÚDE

REVISÃO EXTERNA

CRISTIANO GUEDES DUQUE – ONCOLOGIA CLÍNICA/INCA/MS

PROJETO GRÁFICO

PATRICIA MANDETTA GANDARA - MINISTÉRIO DA SAÚDE

CONTATOS TEL.: (61) 3315-3502

E-MAIL: MHT.CONITEC@SAUDE.GOV.BR

SITE: CONITEC.GOV.BR/INDEX.PHP/MONITORAMENTO-DE-TECNOLOGIAS

SUMÁRIO

TECNOLOGIAS EM DESENVOLVIMENTO.....	8
A. Inibidor de Quinase Dependente de Ciclina	13
B. Inibidor da Enzima PARP.....	16
C. Inibidor Checkpoint Imunológico PD-1.....	23
D. Inibidor da Tubulina Alfa e Beta.....	32
E. Imunoterapia Autóloga.....	34
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
REFERÊNCIAS	39
APÊNDICE 1.....	47

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com a finalidade de identificar tecnologias emergentes para a indicação de tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com o tema.

A DOENÇA

O câncer de próstata (CP) é uma doença heterogênea com diversos subtipos, que acomete a glândula próstata. A função dessa glândula é a produção do líquido prostático e do líquido seminal, que juntos são capazes de nutrir os espermatozoides e auxiliá-los na sua mobilidade. No adulto jovem a próstata possui o tamanho aproximado de uma ameixa, e pode de modo fisiológico aumentar de tamanho, de acordo com o envelhecimento¹.

Na maioria dos casos o CP apresenta evolução silenciosa, podendo não apresentar sinais e sintomas em sua fase inicial. Entretanto, as manifestações clínicas mais comuns são: dificuldade de urinar, demora em iniciar ou finalizar o jato urinário, diminuição do jato urinário, necessidade de urinar mais vezes durante o dia ou a noite e presença de sangue na urina. Como esses sinais e sintomas são inespecíficos é necessário a avaliação médica para fins de diagnóstico diferencial¹.

Apesar de ser uma doença comum, sua etiologia ainda não foi definida. Fatores de risco estabelecidos são limitados à idade avançada, histórico familiar e certas mutações genéticas, como por exemplo nos genes BRCA 1 e 2. Estima-se que homens negros norte-americanos apresentem as maiores taxas de incidência indicando que possa existir uma relação com a ancestralidade da África Ocidental neste tipo de câncer. Poucos fatores de estilo de vida e ambientais foram identificados até o momento com relação forte para o desenvolvimento do câncer de próstata, embora fatores como fumo, excesso de peso corporal e alguns fatores nutricionais possam aumentar o risco de desenvolvimento da doença².

A suspeita clínica do CP ocorre por meio da elevação do antígeno prostático específico (PSA – *Prostate Specific Antigen*) ou pela detecção de anormalidades ao exame digital da próstata por meio de toque retal. Apesar do rastreamento desses marcadores não ser consenso entre os especialistas, eles continuam sendo utilizados para a investigação inicial e a confirmação diagnóstica do câncer de próstata^{1,3}.

Estima-se que, no mundo, no ano de 2020, o câncer de próstata tenha sido, entre os homens o segundo mais diagnosticado e o quinto mais letal, com 1,4 milhões de casos novos e 375.304 óbitos⁴. No Brasil, o CP é a neoplasia maligna mais incidente entre homens, desconsiderando os tumores de pele não melanoma. Para cada ano do triênio de 2020-2022 foram estimados 65.840 novos casos de CP, correspondendo a um risco estimado de 62,95 casos novos a cada 100 mil homens⁵. Em 2020, foram estimadas aproximadamente 18.345 mortes devido o câncer de próstata no Brasil⁶.

O manejo do câncer de próstata localizado pode ser apenas observação, vigilância ativa ou terapias invasivas para tumores com comportamento mais agressivo. No caso do adenocarcinoma de próstata de risco intermediário ou alto, localmente avançado ou com recidiva bioquímica, a abordagem terapêutica é variada podendo incluir prostatectomia radical com linfadenectomia, radioterapia externa e hormonioterapia de curta ou longa duração³.

A base do tratamento do câncer de próstata avançado é a terapia de privação androgênica (TDA), seja cirúrgica (orquiectomia bilateral) ou medicamentosa (agonistas ou antagonistas do LHRH – *Luteinizing*

hormone-releasing hormone), podendo estar associada ou não à quimioterapia ou a um novo agente inibidor do eixo de sinalização androgênica. Como as células neoplásicas no câncer de próstata dependem de testosterona para se multiplicarem, o uso da deprivação androgênica tem como objetivo o aumento da sobrevida, a diminuição da morbidade e a melhora da qualidade de vida^{3,9}.

Embora a terapia de deprivação androgênica seja eficaz para a maioria dos pacientes, com o passar do tempo, eles desenvolvem a doença resistente à castração. O câncer de próstata resistente à castração (CPRC) é uma forma avançada na qual os tratamentos com hormonioterapia não apresentam resultados satisfatórios^{7,8}. De acordo com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), o câncer de próstata metastático resistente a castração (CPRCm) é definido pela progressão da doença metastática com aumento do PSA em vigência de nível sérico de testosterona menor que 50 ng/dL (< 1,7 nmol/L)⁹. Nesta fase, os tratamentos mais utilizados são a quimioterapia e os novos agentes inibidores do eixo de sinalização androgênica (Quadro 1)⁹.

Recentemente, a melhor compreensão do panorama genômico do câncer de próstata identificou algumas vias biológicas, que uma vez alteradas, podem desempenhar um papel crucial na determinação do curso, do prognóstico e da agressividade da doença. Alterações na via de reparo de danos ao DNA, conhecidas como *DNA-damage repair* (DDR), se destacam em estágios avançados do câncer de próstata. Mutações hereditárias da linhagem germinativa em genes DDR foram identificadas em 7-12% dos homens com câncer de próstata metastático. Entre elas destacam-se mutações nos genes BRCA 1 e 2 (*BReast*

*CAnce*r), ATM (*Ataxia telangiectasia mutated*), CHEK2 (*Checkpoint kinase*), RAD51D (*DNA repair protein RAD51 homolog 4*) e PALB2 (*Partner and Localizer of BRCA2*)^{10,11}.

Deste modo, novas tecnologias estão em desenvolvimento para a concepção de estratégias terapêuticas com alvo direcionado de modo mais preciso para os pacientes com CPRCm. Este informe de Monitoramento do Horizonte Tecnológico tem por objetivo identificar os medicamentos em desenvolvimento em ensaio clínico de fase 3, para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração.

TRATAMENTOS SISTÊMICOS DE PRIMEIRA LINHA DISPONÍVEIS

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do adenocarcinoma de próstata, publicadas em 2016, estão em processo de atualização no momento¹². De acordo com as Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica são recomendados para o câncer de próstata metastático resistente à castração os tratamentos apresentados no Quadro 1.

Para pacientes assintomáticos ou pouco sintomáticos é recomendado como

tratamento de primeira linha a utilização de novos agentes inibidores do eixo de sinalização androgênica, preferencialmente, abiraterona ou enzalutamida (nível de evidência 1 e força de recomendação A). Para pacientes sintomáticos é recomendado como tratamento de primeira linha a quimioterapia com docetaxel e o radiofármaco Radium-223 (nível de evidência 1 e força de recomendação A)⁹.

Quadro 1: Recomendações das diretrizes de tratamentos oncológicos da SBOC para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração⁹.

Hormonioterapia
- Bloqueio androgênico 1ª geração: Bicalutamida (a) 2ª geração Enzalutamida (b)
- Inibidores da CYP17 Abiraterona + Prednisona (b)
- Estrógenos Destilbenol (a)
Quimioterapia
Docetaxel + Prednisona (b)
Cabazitaxel + Prednisona (b)
Mitoxantrona + Prednisona (c)
Ciclofosfamida (d)
Outros
Radiofármacos Radium-223 – pacientes sintomáticos e com doença predominantemente óssea (b)
Inibidores de PARP
Olaparibe: pacientes com alteração em gene de reparo do DNA

Fonte: adaptado de Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Disponível em: <<https://sboc.org.br/images/15.-Diretrizes-SBOC-2021---Prstata-avanado-FINAL.pdf>>. Acesso em: 27 dez. 2021 (9).

Legenda: PARP: enzima poli (ADP-ribose) polimerase humana.

- (a) Nível de evidência 3 e Força de recomendação C;
- (b) Nível de evidência 1 e Força de recomendação A;
- (c) Nível de evidência 1 e Força de recomendação C;
- (d) Nível de evidência 4 e Força de recomendação C.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

Os medicamentos em fase de desenvolvimento para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (CPRCm) foram identificados, inicialmente, na base de pesquisa clínica *ClinicalTrials.gov* em 23 de novembro de 2021, com filtro para estudo de intervenção, na fase 3 de ensaio clínico e em andamento (situação do recrutamento: recrutando; ativo, não recrutando ainda; ativo sem recrutamento e inscrição por convite).

Além disso, foram consultadas as bases eletrônicas MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Periódicos Capes) e BVS/LILACS em 23 de novembro de 2021, e Cortellis™, da Clarivate Analytics¹³, em 07 de dezembro de 2021, utilizando os descritores *Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer, Therapeutics, Drug, Antineoplastic Agents* e termos livres sinônimos, com filtro para tecnologias em desenvolvimento na fase 3 de ensaio clínico randomizado. O Apêndice 1 apresenta o detalhamento das estratégias de busca. Em todas as bases foram incluídos os estudos cujas características

estavam de acordo com os critérios: ter pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, indicação de tratamento de primeira linha e tecnologia sem registro para a indicação terapêutica de CPRCm na Anvisa.

Adicionalmente, o nome da doença e das tecnologias emergentes identificadas nas bases citadas foram pesquisados nos sítios eletrônicos das agências regulatórias *U. S. Food and Drug Administration (FDA)*¹⁴, *Health Canada*¹⁵, *European Medicine Agency (EMA)*¹⁶ e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)¹⁷, a fim de obter informações sobre a situação regulatória das tecnologias e na *American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting library*¹⁸, *ClinicalTrials.gov* e MEDLINE (via PubMed), em busca de resultados publicados sobre os ensaios clínicos em andamento e os de fases iniciais de pesquisa clínica.

A seguir, são apresentadas informações sobre as tecnologias e os protocolos dos ensaios clínicos em desenvolvimento identificados nas bases pesquisadas.

TECNOLOGIAS EM DESENVOLVIMENTO

A busca inicial no *ClinicalTrials.gov* retornou 70 registros de ensaios clínicos, dentre os quais 13 ensaios foram selecionados a partir dos critérios de elegibilidade definidos. A partir desses ensaios clínicos foram identificados 11 medicamentos potenciais em desenvolvimento nas classes: inibidor de quinase dependente de ciclina, inibidor da enzima poli (ADP-ribose) polimerase

humana (PARP), inibidor *checkpoint* imunológico anti-PD-1, inibidor da tubulina alfa e beta e imunoterapia autóloga.

O Quadro 2 apresenta os medicamentos incluídos neste informe de MHT com informações sobre sua classe terapêutica e situação regulatória nas agências sanitárias Anvisa, EMA, FDA e *Health Canada*.

Quadro 2: Tecnologias em desenvolvimento na fase 3 de pesquisa clínica para o tratamento de primeira linha do câncer de próstata metastático resistente à castração e sua situação regulatória nas agências do Brasil, Europa, Estados Unidos da América e Canadá.

Classe terapêutica	Tecnologia	Indicação de uso autorizada ^a
Inibidor de quinase dependente de ciclina	Abemaciclibe	Não tem registro para CPRC. - Anvisa: registro para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com câncer de mama precoce com alto risco de recorrência e tratamento de pacientes adultos com câncer de mama avançado ou metastático, receptor hormonal positivo e receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) negativo. - EMA, FDA e Health Canada: registro para o tratamento de mulheres com câncer de mama avançado ou metastático receptor de hormônio (HR) positivo, fator de crescimento epidérmico humano receptor 2 (HER2) negativo.
	Masitinib	- Anvisa: não tem registro. - EMA: não tem registro. - FDA: não tem registro. - Health Canada: não tem registro.
Inibidor da tubulina alfa e beta	Sabizabulin	- Anvisa: não tem registro. - EMA: não tem registro. - FDA: não tem registro. - Health Canada: não tem registro.
Imunoterapia Autóloga	Imunoterapia de Células Dendríticas	De acordo com a RDC N° 338 de 20 de fevereiro de 2020, não é passível de registro o produto de terapia avançada produzido de forma não rotineira, para paciente específico ¹⁹ . Segundo a RDC n° 214, de 7 de fevereiro de 2018, as células humanas somente poderão ser disponibilizadas para terapia mediante a comprovação de que o respectivo procedimento terapêutico se encontra autorizado pelos Conselhos de Classe Profissional ²⁰ .

Classe terapêutica	Tecnologia	Indicação de uso autorizada ^a
Inibidor da enzima PARP	Fuzuloparib	<ul style="list-style-type: none"> - Anvisa: não tem registro. - EMA: não tem registro. - FDA: não tem registro. - Health Canada: não tem registro.
	Niraparibe	<p>Não tem registro para CPRC.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anvisa, EMA, FDA e Health Canada: registro para o tratamento de manutenção de pacientes adultos com câncer epitelial recorrente de ovário, trompa de Falópio ou peritoneal primário.
	Rucaparib	<p>Tem registro para CPRC.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anvisa: não tem registro. - EMA: registrado para câncer avançado de ovário, trompa de Falópio e peritônio. - FDA: registrado para câncer de ovário avançado com mutação BRCA e câncer de próstata metastático resistente à castração com mutação BRCA. - Health Canada: não tem registro.
	Talazoparibe	<ul style="list-style-type: none"> - Anvisa: não tem registro, mas tem denominação comum brasileira, segundo a Resolução - RDC nº 469, de 23 de fevereiro de 2021. - EMA e FDA: registro para câncer de mama BRCA mutado e HER2 negativo localmente avançado ou metastático. - Health Canada: não tem registro.

Classe terapêutica	Tecnologia	Indicação de uso autorizada ^a
Inibidor Checkpoint Imunológico anti-PD-1	Nivolumabe	<ul style="list-style-type: none"> - Anvisa: melanoma maligno da pele, câncer de pulmão de não pequenas células, carcinoma de células renais avançado, linfoma de Hodgkin clássico, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, carcinoma urotelial, carcinoma de células escamosas do esôfago, carcinoma hepatocelular, mesotelioma pleural maligno, câncer gástrico, câncer da junção gastroesofágica e adenocarcinoma esofágico. - EMA: melanoma, câncer de pulmão de não pequenas células, carcinoma de células renais avançado, linfoma de Hodgkin clássico, câncer de cabeça e pescoço, câncer urotelial, mesotelioma pleural maligno, câncer colorretal com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou deficiência de reparação por incompatibilidade (dMMR), câncer esofágico, junção entre o estômago e o canal digestivo e câncer gástrico. - FDA: melanoma metastático não ressecável, carcinoma avançado de células renais, linfoma de Hodgkin, câncer de pulmão de não pequenas células, câncer de cabeça e pescoço, câncer urotelial metastático e câncer colorretal com instabilidade de microssatélites elevada (MSI-H) ou deficiência de reparação por incompatibilidade (dMMR) - Health Canada: melanoma metastático não ressecável, carcinoma renal de células claras avançado ou metastático, câncer de pulmão de não pequenas células, linfoma de Hodgkin clássico, carcinoma hepatocelular avançado, carcinoma de células renais avançada, mesotelioma pleural maligno, câncer da junção gastroesofágica e adenocarcinoma esofágico.

Classe terapêutica	Tecnologia	Indicação de uso autorizada ^a
Inibidor Checkpoint Imunológico anti-PD-1	Pembrolizumabe	<p>Não há registro para CPRC.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anvisa: melanoma, câncer de pulmão de não pequenas células, carcinoma urotelial, câncer gástrico, linfoma de Hodgkin clássico, carcinoma de células renais, câncer de cabeça e pescoço, câncer esofágico, câncer colorretal e câncer endometrial. - EMA: melanoma, câncer de pulmão de não pequenas células, linfoma de Hodgkin clássico, câncer urotelial, câncer de cabeça e pescoço, câncer de células renais, câncer esofágico, câncer colorretal, câncer de mama triplo negativo e carcinoma endometrial. - FDA: melanoma, câncer de pulmão de não pequenas células, linfoma de Hodgkin clássico, câncer de cabeça e pescoço, linfoma primário de células B grandes do mediastino, carcinoma urotelial, câncer colorretal, câncer gástrico, câncer esofágico, câncer cervical, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Merkel, carcinoma de células renais, carcinoma endometrial, carcinoma de células escamosas cutânea e câncer de mama triplo negativo. - Health Canadá: melanoma, câncer de pulmão de não pequenas células, câncer urotelial, linfoma de Hodgkin clássico, linfoma de células B do mediastino, câncer colorretal, câncer endometrial, carcinoma de células renais e câncer de cabeça e pescoço.

^a pesquisa até 08/04/2022.. Legenda: PARP – enzima poli [adenosina difosfato-ribose] polimerase humana;

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, European Medicine Agency, US Food and Drug Administration, Health Canada e Cortellis™.

A. Inibidor de Quinase Dependente de Ciclina

1) Abemaciclibe

Outros nomes: LY2835219, Verzenio®.

O abemaciclibe é um medicamento oral inibidor reversível das quinases 4 e 6 dependente de ciclina (CDK4 e CDK6). Sua ação ocorre por meio da inibição da fosforilação da proteína retinoblastoma (Rb) e da topoisomerase II alfa, bloqueando assim, a progressão de G1 para a fase S do ciclo celular, levando à supressão do crescimento tumoral^{13,17}. O medicamento está registrado para outras indicações na Anvisa e em outras agências sanitárias internacionais²¹.

Para a indicação de câncer de próstata metastático resistente à castração foi identificado um ensaio clínico de fase 2/3 em andamento²², apresentado a seguir e no Quadro 3. Outro ensaio clínico de fase 2 para a tecnologia na indicação de primeira linha no CPRCm também se encontra em andamento com previsão de finalização em dezembro de 2023 e não foram identificados resultados publicados²³.

NCT03706365 (CYCLONE 2)

O estudo CYCLONE 2 é um ensaio clínico randomizado com mascaramento duplo, multicêntrico e internacional que teve início em novembro de 2018. O objetivo é avaliar a eficácia e a segurança do abemaciclibe associado a abiraterona e a prednisona em pacientes com CPRCm. A finalização desse estudo está prevista para junho de 2026^{24,25}.

O estudo foi dividido em duas partes (fase 2 e 3). Na fase 2 (*safety lead-in*) foi avaliada a dose de segurança (150 ou 200 mg de abemaciclibe) e na fase 3 os pacientes foram randomizados para receber a intervenção experimental com a dose definida na fase 2 ou o placebo^{24,25}.

O Quadro 3 apresenta as características do estudo CYCLONE 2 no qual serão avaliados os desfechos: sobrevivência livre de progressão radiológica, tempo para a progressão do antígeno específico da próstata, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, tempo de progressão dos sintomas e tempo de progressão da dor, com seguimento em 21 meses; sobrevida global (seguimento em 40 meses) e farmacocinética (seguimento em 28 dias de ciclo)²⁴. Até a última atualização deste informe, não foram identificadas publicações com resultados sobre esse ensaio clínico.

Quadro 3: Ensaio clínico de fase 2/3 em andamento para câncer de próstata resistente a castração com o medicamento abemaciclibe^{24,25}.

Identificação, situação* e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
NCT03706365 (CYCLONE 2) Recrutando Ensaio clínico randomizado, paralelo (1:1), com mascaramento	Fase 2 (<i>safety lead-in</i> , n=30 participantes): abemaciclibe (150 mg ou 200 mg VO – duas vezes ao dia) + abiraterona (1.000 mg VO – uma vez ao dia) + prednisona (5 mg VO – duas vezes ao dia) Fase 3 (experimental, n=150 participantes): abemaciclibe (VO dose segura definida na fase 2 – resultado não publicado) + abiraterona (1.000 mg VO – uma vez ao dia) + prednisona (5 mg VO – duas vezes ao dia) Controle (n=150 participantes): placebo + abiraterona (1.000 mg VO – uma vez ao dia) + prednisona (5 mg VO – duas vezes ao dia)	350 participantes a partir de 18 anos de idade	117 locais em 12 países

Legenda: VO – via oral. Fonte: *ClinicalTrials.gov*. *atualizada em 06/04/2022.

2) Masitinib

Outros nomes: AB1010, Alsitek®.

O masitinib é um medicamento oral inibidor de proteína tirosina quinase multidirecionado com potencial atividade antineoplásica. Inibe os receptores: c-kit, do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e receptor-3 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR-3)¹³. O medicamento não tem registro de uso na Anvisa nem nas agências sanitárias internacionais pesquisadas.

Para a indicação de câncer de próstata metastático resistente à castração foi identificado um ensaio clínico de fase 3, completo²², que será apresentado a seguir e no Quadro 4. Não foram identificados ensaios clínicos em outras fases com o masitinib para a indicação de CPRcM²⁶.

NCT03761225 (AB12003)

O estudo AB12003 é um ensaio clínico randomizado com mascaramento duplo, multicêntrico e internacional que teve início em setembro de 2014 e finalizou em dezembro de 2020. Contudo, em junho de 2021, o responsável pelo estudo pediu um adiamento do envio dos resultados²⁷.

Seu objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança do masitinib em combinação com o docetaxel e prednisona para o tratamento de primeira linha em pacientes com

CPRCm²⁷. Além da população geral com CPRCm, os pacientes com alcalinidade basal em níveis de fosfatase alcalina menor que 250 UI/ml foram identificados previamente como sendo um subgrupo alvo para a avaliação do medicamento^{27,28}.

O Quadro 4 apresenta as características do estudo no qual foram avaliados os desfechos: sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) ambos em 60 meses²⁷.

Quadro 4: Ensaio clínico de fase 3 completo para câncer de próstata resistente a castração com o medicamento masitinib²⁷.

Identificação, situação* e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
NCT03761225 (AB12003) Completo em dezembro de 2020 Ensaio clínico randomizado, paralelo (1:1), com mascaramento	Experimental (n=355 participantes): masitinib (6,0 mg/Kg/dia - VO duas vezes ao dia) + docetaxel IV no dia 1 do ciclo de 21 dias (75 mg/m ²) + prednisona (conforme prática usual – dose não especificada) Controle (n=359 participantes): placebo + docetaxel IV no dia 1 do ciclo de 21 dias 75 mg/m ² + prednisona (conforme prática usual – dose não especificada)	714 participantes a partir de 18 anos de idade	9 locais em 6 países

Legenda: VO – via oral; IV – via intravenosa. Fonte: *ClinicalTrials.gov*. *atualizada até 06/04/2022.

Resultados preliminares indicaram que o masitinib apresentou um benefício pequeno, somente para o desfecho de sobrevida livre de progressão. No subgrupo alvo, com níveis de fosfatase alcalina menores que 250 UI/ml, o esquema terapêutico de masitinib associado com docetaxel e prednisona (n=225) resultou em uma SLP com mediana de 6,3 meses (IC 96,1%: 5,6 a 7,6) comparado ao placebo associado com docetaxel e prednisona (n=225) que apresentou 5,4 meses (IC 96,1%: 4,6 a 6,0; p=0,0272). A razão de risco foi de 0,79 (IC 96,1%: 0,64 a 0,97; p=0,0087), representando uma redução estatisticamente significativa de 21% no risco de progressão em relação ao controle²⁸. Não houve benefício na sobrevida global na população do subgrupo alvo.

Em relação à população global (ou seja, independentemente dos níveis de fosfatase alcalina), nenhum benefício de SLP ou SG foi observado até o momento²⁸. A SLP mediana observada para o grupo com masitinib (n=355) foi de 5,7 meses (IC 95%: 4,9 a 6,3) comparado a 5,4 meses (IC 95%: 4,6 a 5,9) para o grupo placebo (n=357), p=0,2977²⁸.

A proporção de pacientes no grupo com masitinib com pelo menos um evento adverso em qualquer classificação foi de 96,6%, com evento adverso grave foi 79,2% e com evento adverso sério foi de 27,2%. Para o grupo controle foram observadas as seguintes proporções de eventos adversos: 96,4% com pelo menos um evento adverso, 79,2% com evento adverso grave e 18,8% com eventos adversos sérios²⁸. Os autores concluíram que a combinação com masitinib pode fornecer uma nova opção de

tratamento de primeira linha para pacientes com CPRCm com níveis de fosfatase alcalina menores que 250 UI/ml²⁸.

B. Inibidor da Enzima PARP

O complexo enzimático PARP (poli-ADP humano ribose polimerase) está envolvido no reparo de danos no DNA e sua inibição causa o acúmulo de mutações no DNA em células deficientes em reparo por recombinação homóloga (HRR – *homologous recombination repair*), levando a apoptose e morte celular²⁹.

Vários inibidores de PARP estão em desenvolvimento, como olaparibe, talazoparibe, niraparibe, rucaparibe e veliparibe. No câncer de próstata metastático resistente à castração, o olaparibe foi o mais estudado e sua eficácia clínica foi validada em um ensaio clínico de fase 3 e já se encontra registrado na Anvisa para essa indicação. Os demais estão atualmente em desenvolvimento e serão abordados neste informe, com exceção do veliparibe que não possui ensaio clínico de fase 3 em andamento ou completo²⁹.

1) Fuzuloparib

Outros nomes: Fluzoparib, Fuzuopali e SHR3162.

O fuzuloparib é um medicamento oral inibidor das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase – PARP (PARP-1 e PARP-2)¹³. O medicamento não tem registro de uso na Anvisa nem nas agências sanitárias internacionais pesquisadas, mas obteve seu primeiro registro na China^a em dezembro de 2020 para outras indicações³⁰.

Para a indicação de câncer de próstata metastático resistente à castração foi identificado um ensaio clínico de fase 3 em andamento^{22,30}, que será apresentado a seguir e no Quadro 5. Não foram identificados ensaios clínicos em outras fases com o fuzuloparib para a indicação de CPRCm³¹.

NCT04691804

O estudo é um ensaio clínico randomizado com mascaramento triplo, multicêntrico e internacional, que teve início em março de 2021. O objetivo é avaliar a eficácia e segurança do fuzuloparib em esquema terapêutico com a abiraterona e prednisona no tratamento de primeira linha em pacientes com CPRCm, com ou sem deficiência de reparo de DNA (*deoxyribonucleic acid damage repair deficiencies status*). A finalização do estudo está prevista para dezembro de 2026³².

O Quadro 5 apresenta as características do estudo na qual serão avaliados os seguintes desfechos: sobrevida livre de progressão radiográfica, taxa de resposta objetiva, tempo de progressão de PSA, todos com seguimento em 3 anos; e sobrevida global e tempo para eventos esqueléticos relacionados, com seguimento em 4 anos³². Até a última atualização deste informe, não foram identificadas publicações com resultados sobre esse ensaio clínico.

^a O fuzuloparib está indicado na China para o tratamento do câncer de ovário recorrente sensível à platina, câncer de trompa de Falópio ou câncer peritoneal primário em pacientes com linhagem germinativa mutação BRCA (gBRCAm) que foram submetidos a quimioterapia³⁰.

Quadro 5: Ensaio clínico de fase 3 em andamento para câncer de próstata resistente a castração com o medicamento fuzuloparib³².

Identificação, situação* e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
NCT04691804 Recrutando Ensaio clínico randomizado, paralelo, com mascaramento	Experimental: fuzuloparib (150mg VO duas vezes ao dia) + abiraterona (1.000 mg VO uma vez ao dia + prednisona 5 mg (VO duas vezes ao dia) Controle: placebo + abiraterona (1.000 mg VO uma vez ao dia) + prednisona 5 mg (VO duas vezes ao dia) Informação da distribuição da população não está disponível	804 participantes a partir de 18 anos de idade	138 locais em 13 países

Legenda: VO – via oral. Fonte: *ClinicalTrials.gov*. *atualizada até 06/04/2022.

2) Niraparibe

Outros nomes: JNJ-64091742, Zejula®

O niraparibe é um medicamento oral, inibidor das enzimas poli ADP-ribose polimerase (PARP), altamente seletivo para PARP-1 e PARP-2, que desempenham um papel no reparo do DNA. Estudos *in vitro* mostraram que a citotoxicidade induzida pelo niraparibe pode inibir a atividade enzimática da enzima PARP e aumentar a formação de complexos DNA-PARP, levando a danos no DNA, apoptose e morte celular. O medicamento é autorizado para uso na Anvisa, FDA, EMA e Health Canada para a terapia de manutenção de carcinoma de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário³³.

Para a indicação de câncer de próstata metastático resistente à castração foi identificado um ensaio clínico de fase 3 (NCT03748641) em andamento²², apresentado a seguir e no Quadro 6. Outros dois ensaios clínicos em outras fases para a tecnologia na indicação de primeira linha no CPRCm foram identificados, um se encontra em andamento (NCT04592237 – fase 2) e outro interrompido a pedido do patrocinador (NCT0250090 – fase 1)³⁴. Este, teve apenas dois participantes que não completaram o estudo. O ensaio clínico NCT04592237 ainda está em andamento com previsão de finalização em dezembro de 2025 e não apresenta resultados publicados³⁴.

NCT03748641 (MAGNITUDE)

O estudo MAGNITUDE é um ensaio clínico randomizado com mascaramento quádruplo, multicêntrico, internacional, que tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança do niraparibe em combinação com abiraterona e prednisona no tratamento de primeira linha em pacientes com CPRCm³⁵.

Na fase de pré-seleção os participantes foram avaliados quanto a alteração do gene de reparo de danos de ácido desoxirribonucleico (*DNA-damage repair* – DDR) pela via de recombinação homóloga (*HR – Homologous Recombination*)³⁵. Assim, foram definidos dois grupos experimentais, um com e outro sem alteração nesses genes de

reparo de danos de DNA³⁶. Foram incluídos os biomarcadores HR: ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2. O estudo iniciou em janeiro de 2019 e tem finalização prevista para fevereiro de 2027.

O Quadro 6 apresenta as características do estudo na qual serão avaliados os seguintes desfechos: sobrevida livre de progressão radiográfica (seguimento até 28 meses), sobrevida global (seguimento até 66 meses), tempo de progressão sintomática (seguimento até 28 meses), tempo para a iniciação da quimioterapia citotóxica (seguimento até 28 meses), concentração plasmática dos medicamentos (abiraterona – seguimento de 3 meses; niraparibe – seguimento de 7 meses) e eventos adversos (seguimento até 66 meses)^{35,36}.

Quadro 6: Ensaio clínico de fase 3 em andamento para câncer de próstata resistente a castração com o medicamento niraparibe^{35,36}.

Identificação, situação* e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
NCT03748641 (MAGNITUDE) Ativo, não recrutando Ensaio clínico randomizado, paralelo (1:1), com mascaramento nas duas coortes e sem no controle	Experimental Coorte 1 – DRD positivo: niraparibe (200 mg VO uma vez ao dia) + abiraterona (1.000 mg VO uma vez ao dia) + prednisona (10 mg VO uma vez ao dia) Coorte 2 – DRD negativo: niraparibe (200 mg VO uma vez ao dia) + abiraterona (1.000 mg VO uma vez ao dia) + prednisona (10 mg VO uma vez ao dia) Controle: placebo + abiraterona (1.000 mg VO uma vez ao dia) + prednisona (10 mg VO uma vez ao dia) A informação da distribuição dos participantes não está disponível.	765 participantes a partir de 18 anos de idade	318 locais em 29 países

Legenda: VO – via oral; DRD – DNA repair defect. Fonte: *clinicaltrials.gov*. *atualizada até 08/04/2022.

Resultados parciais publicados em fevereiro de 2022 com seguimento de 18,6 meses indicam uma redução do risco de progressão e morte no braço com niraparibe na população com alteração no gene de reparação do DNA (Tabela 1). Dos 423 pacientes com alteração nos genes de reparo de danos de DNA, 212 foram randomizados para o grupo com niraparibe + abiraterona e prednisona e 211 para o grupo com placebo + abiraterona e prednisona. A mediana de idade foi de 69 anos e 23% tiveram tratamento prévio com abiraterona e prednisona, 21% tinham metástases viscerais e 53% tinham mutação no BRCA1/2. No grupo com niraparibe a sobrevida livre de progressão radiográfica melhorou significativamente no subgrupo BRCA1/2 e em todos os pacientes com alteração no gene de reparação do DNA reduzindo o risco de progressão ou morte

em 47% (16,6 meses versus 10,9 meses) e 27% (16,5 meses versus 13,7 meses) respectivamente, comparado ao grupo placebo. Isso ocorreu tanto na avaliação por uma central independente com cegamento quanto pela avaliação dos pesquisadores do estudo³⁷.

O uso de niraparibe atrasou os tempos até o início da quimioterapia citotóxica, o tempo para progressão sintomática e o tempo para progressão do PSA nos pacientes com alteração no gene de reparação do DNA. Já nos pacientes sem essa alteração, a análise de futilidade (pré-especificada) não mostrou benefício em adicionar niraparibe (sobrevida livre de progressão ou primeira progressão de PSA = HR 1,09 [IC 95%: 0,75 a 1,57])³⁷.

Para os pacientes com alteração no gene de reparação do DNA ocorreram 67% e 46,4% de eventos adversos graus 3/4 nos grupos com niraparibe e controle, respectivamente. A descontinuação do tratamento ocorreu em 9% e 3,8 % dos pacientes nos grupos com niraparibe e controle, respectivamente. Não houve diferença clínica significativa na qualidade de vida geral (instrumento: FACT-P)³⁷.

Tabela 1: Resultados parciais com niraparibe para os pacientes com alteração no gene de reparação do DNA³⁷.

Desfechos	Avaliação por uma central independente com cegamento	Pesquisador Avaliador
Sobrevida livre de progressão radiográfica (HR [IC 95%])	0,73 (0,56 a 0,96); p = 0,0217	0,64 (0,49 a 0,86); p = 0,0022
Sobrevida livre de progressão radiográfica (BRCA1/2) (HR [IC 95%])	0,53 (0,36 a 0,79); p = 0,0014	0,50 (0,33 a 0,75); p = 0,0006
Sobrevida global (HR [IC 95%])	0,94 (0,65 a 1,36); p = 0,7333	
Resposta objetiva (Risco Relativo)	2,13 (1,45 a 3,13); p < 0,001	
Tempo até o início da quimioterapia citotóxica (HR [IC 95%])	0,59 (0,39 a 0,89); p = 0,0108	
Tempo para progressão sintomática (HR [IC 95%])	0,69 (0,47 a 0,99); p = 0,0444	
Tempo para progressão do PSA (HR [IC 95%])	0,57 (0,43 a 0,76); p = 0,0001	

Legenda: HR = *Hazard Ratio*; IC = Intervalo de confiança.

3) Rucaparib

Outros nomes: Rubraca[®].

O rucaparib é um medicamento oral inibidor das enzimas poli ADP-ribose polimerase (PARP 1, 2 e 3), que vem sendo estudado para múltiplos tipos de tumores incluindo ovário e próstata. O medicamento ainda não está registrado no Brasil, mas é autorizado para comercialização na indicação de câncer avançado de ovário, trompa de

Falópio e peritônio pelas agências FDA e EMA; e para câncer de próstata metastático resistente à castração pela FDA²².

Para a indicação de câncer de próstata metastático resistente à castração foram identificados dois ensaios clínicos de fase 3 (NCT02975934 e NCT04455750) em andamento²², apresentado a seguir e no Quadro 7.

Outro ensaio clínico em fase 2 para a tecnologia na indicação de primeira linha no CPRM foi identificado (NCT03338790 – CheckMate 9KD). Este estudo foi realizado sem mascaramento e avaliou o uso de nivolumabe associado ao rucaparib, ao docetaxel e a enzalutamida em três braços experimentais nos pacientes com CPRM sem tratamento prévio de quimioterapia que fizeram uso anterior ou não de terapias antiandrogênicas. O estudo finalizou em novembro de 2021, mas não foram identificados resultados para o braço contendo o rucaparibe³⁸.

NCT02975934 (TRITON3)

O estudo TRITON3 é um ensaio clínico randomizado sem mascaramento, multicêntrico e internacional. O objetivo deste estudo é determinar como os pacientes com CPRM e evidência de deficiência do gene de recombinação homóloga respondem ao tratamento com rucaparib em comparação ao tratamento com escolha médica de abiraterona, enzalutamida ou docetaxel. O estudo iniciou em junho de 2017 e tem finalização prevista para abril de 2022^{39,40}.

O Quadro 7 apresenta as características do estudo no qual serão avaliados os seguintes desfechos: sobrevida livre de progressão radiográfica, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, tempo para progressão do antígeno específico de próstata, mudança no desfecho reportado pelo paciente, taxa de benefício clínico, sobrevida global, farmacocinética e eventos adversos, todos com seguimento até 5 anos³⁹. Até a última atualização deste informe, não foram identificadas publicações com resultados parciais desse estudo.

NCT04455750 (CASPAR)

O estudo CASPAR é um ensaio clínico randomizado com mascaramento duplo, multicêntrico realizado nos Estados Unidos da América. O objetivo do estudo é avaliar a eficácia e segurança do rucaparib associado a enzalutamida em comparação com a enzalutamida em monoterapia. O estudo iniciou em fevereiro de 2021 e tem finalização prevista para setembro de 2026⁴¹.

O Quadro 7 apresenta as características do estudo no qual serão avaliados os seguintes desfechos: sobrevida livre de progressão radiográfica (geral e com alteração no gene de reparo de recombinação homóloga), sobrevida global (geral e com alteração no gene de reparo de recombinação homóloga), taxa de resposta global, duração da resposta global, mudanças no antígeno específico de próstata, tempo para o primeiro evento esquelético sintomático, com seguimento de até cinco anos; e eventos adversos e descontinuação por toxicidade relacionada ao tratamento, com seguimento de até 1 ano⁴¹. O estudo iniciou recentemente e ainda não publicou resultados, apenas dados do protocolo do estudo.

Quadro 7: Ensaio clínico de fase 3 em andamento para câncer de próstata resistente a castração com o medicamento rucaparib³⁹.

Identificação, situação* e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
NCT02975934 (TRITON3) Ativo, não recrutando Ensaio clínico randomizado, paralelo (2:1), sem mascaramento	Experimental (n= 270 participantes): rucaparib 600 mg duas vezes ao dia Controle (n= 135 participantes): escolha do pesquisador (abiraterona ou enzalutamida [diariamente] ou docetaxel [a cada três semanas])	405 participantes a partir de 18 anos de idade	150 locais em 12 países
NCT04455750 CASPAR Recrutando Ensaio clínico randomizado, paralelo (1:1), com mascaramento	Experimental (n= 501 participantes): rucaparib + enzalutamida Controle (n= 501 participantes): placebo + enzalutamida	1.002 participantes a partir de 18 anos de idade	323 locais nos Estados

Fonte: *ClinicalTrials.gov*. *atualizada até 04/04/2022.

NCT02952534 (TRITON2)

O registro do rucaparib no FDA foi baseado no estudo TRITON2 (NCT02952534), um ensaio clínico multicêntrico de braço único, em pacientes com CPRCm com mutação no BRCA. O estudo finalizou em julho de 2021 e ainda não publicou resultados completos. Os pacientes foram tratados previamente com terapia direcionada ao receptor de andrógeno e quimioterapia à base de taxano. Os resultados de 62 pacientes indicaram que a taxa de resposta objetiva confirmada foi de 44% (IC 95%: 31 a 57)^{42,43}.

4) Talazoparibe

Outros nomes: Talzenna[®].

Talazoparibe é um medicamento oral inibidor das enzimas poli ADP-ribose polimerase (PARP 1 e 2). O medicamento ainda não está registrado no Brasil, mas é autorizado para comercialização na indicação de câncer de mama nas agências EMA e FDA; e vem sendo estudado para o câncer de ovário, CPRCm e tumores sólidos¹³.

Para a indicação de câncer de próstata metastático resistente à castração foi identificado um ensaio clínico de fase 3 (NCT03395197) em andamento²², apresentado a seguir e no Quadro 8. Outro ensaio clínico em fase 1/2 para a tecnologia na indicação de primeira linha no CPRCm foi identificado (NCT04019327) com previsão de finalização em julho de 2023 e sem resultados parciais publicados⁴⁴.

NCT03395197 (TALAPRO-2)

O estudo TALAPRO-2 é um ensaio clínico randomizado com mascaramento quádruplo, multicêntrico e internacional. O objetivo do estudo é avaliar a eficácia e segurança do talazoparibe em combinação com enzalutamida como tratamento de primeira linha em pacientes com CPRCm⁴⁵.

O estudo foi dividido em duas etapas: na parte 1 (*run-in*) o estudo foi sem mascaramento e sem randomização para avaliar a segurança e a farmacocinética da confirmação de dose de talazoparibe; e na parte 2 houve a randomização e o mascaramento conforme mencionado acima. Os participantes foram separados em duas coortes, uma com gene mutado e outra com gene selvagem da reparação de danos do DNA (*DDR – DNA damage repair*)^{45,46}.

O estudo iniciou em dezembro de 2017 e tem finalização prevista para novembro de 2024. O Quadro 8 apresenta as características do estudo no qual serão avaliados os seguintes desfechos: confirmação da dose de talazoparibe, sobrevida livre de progressão radiográfica, sobrevida global, resposta objetiva, duração da resposta, resposta nos níveis de PSA, tempo para progressão de PSA, tempo de início de quimioterapia citotóxica, eventos adversos, farmacocinética e sintomas reportados pelos pacientes (dor e qualidade de vida)⁴⁵.

Foram publicados resultados somente para a parte 1 (*run-in*). Nessa etapa foram inscritos 13 pacientes na coorte com 1 mg de talazoparibe uma vez ao dia. Com base na revisão de eventos de segurança pré-especificados e dados de farmacocinética, os pacientes que ainda estavam recebendo a dosagem de talazoparibe com 1 mg/dia tiveram sua dose reduzida para talazoparibe 0,5 mg/dia. Além disso outros seis pacientes iniciaram o estudo já na dose reduzida, totalizando assim, 19 pacientes na dose de talazoparibe 0,5 mg/dia. A idade mediana foi de 71 anos (variação de 52 a 82)^{47,48}.

Na data de corte da análise, a duração mediana do tratamento foi de 25 e 11 semanas para as coortes com 1 mg e 0,5 mg de talazoparibe, respectivamente. Eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em todos pacientes. O mais comum foi anemia, com frequência de 76,9% e 33,3% dos pacientes nas coortes de 1 mg e 0,5 mg, respectivamente. A redução de dose devido às reações adversas ocorreu para seis pacientes (46,2%) na coortes com 1 mg e não houve caso na coorte com 0,5 mg⁴⁷.

Os resultados da etapa 1 (*run-in*) indicaram que a dose de 0,5 mg de talazoparibe + 160 mg de enzalutamida obteve o melhor perfil de segurança e foi a dose definida para ser utilizada na etapa 2 do estudo TALAPRO-2⁴⁷.

Quadro 8: Ensaio clínico de fase 3 em andamento para câncer de próstata resistente a castração com o medicamento talazoparibe⁴⁵.

Identificação, situação* e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
NCT03395197 (TALAPRO-2) Ativo, não recrutando Ensaio clínico randomizado, paralelo, com mascaramento	<p>Parte 1 (aberta) Experimental (n=13 participantes): talazoparibe 1 mg uma vez por dia + enzalutamida 160 mg uma vez ao dia</p> <p>Experimental (n=19 participantes): talazoparibe 0,5 mg uma vez por dia + enzalutamida 160 mg uma vez ao dia</p> <p>Parte 2 (randomizada 1:1 – total =1.018 completos) Experimental (n=509 participantes): talazoparibe 0,5 mg uma vez por dia + enzalutamida 160 mg uma vez ao dia</p> <p>Controle (n=509 participantes): placebo + enzalutamida 160 mg uma vez ao dia</p>	1.058 participantes a partir de 18 anos de idade	380 locais em 26 países

Fonte: *ClinicalTrials.gov*. *atualizada em 05/04/2022.

C. Inibidor Checkpoint Imunológico PD-1

O receptor PD-1 é uma proteína transmembrana na superfamília das imunoglobulinas que é expressa nas células T. Funciona como um ponto de verificação imunológico que regula negativamente a ativação das células T e a função efetora quando ativada por seus ligantes 1 e 2 de morte celular programada-1 (PD-L1 e PD-L2). Após sua ligação, o anticorpo monoclonal age como um imunorregulador negativo, inibindo o receptor PD-1 e suas vias de sinalização. Isso faz com que a função imunológica seja restaurada por meio da ativação das células T e de suas respostas imunológicas⁴⁹.

Entre os medicamentos em desenvolvimento na fase 3 de pesquisa clínica para o tratamento de primeira linha de câncer de próstata metastático resistente à castração nessa classe destacam-se: o nivolumabe e o pembrolizumabe.

1) Nivolumabe

Outros nomes: BMS-936558, Opdivo®.

O nivolumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG4 que se liga ao receptor de morte programada 1 (PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PD-L2⁵⁰. O medicamento está registrado para outras indicações no Brasil e em outras agências internacionais, sendo utilizado, principalmente, para o tratamento de câncer em estágio

avançado não ressecável com metástase e na prevenção de recorrência de alguns tipos de câncer (melanoma, esôfago e junção entre o estômago e o canal digestivo)⁵⁰.

Um ensaio clínico de fase 3 em andamento foi identificado com o nivolumabe para o tratamento de primeira linha de pacientes com CPRCm22, que será apresentado a seguir e no Quadro 9.

Existem outros ensaios clínicos em fase 2 em andamento com o nivolumabe associado a quimioterapia, outras imunoterapias e radioterapia em pacientes com CPRCm⁵¹. Neste informe será descrito os resultados do ensaio clínico de fase 2, NCT03338790 (CheckMate 9KD), cujo os resultados apoiaram a realização do ensaio clínico de fase 3, NCT04100018 (CheckMate 7DX).

NCT04100018 (CheckMate 7DX)

O estudo CheckMate 7DX é um ensaio clínico randomizado com mascaramento quádruplo, multicêntrico e internacional. O objetivo do estudo é avaliar a segurança e a eficácia do nivolumabe com docetaxel em homens com câncer de próstata avançado resistente à castração que progrediram após tratamento hormonal de segunda geração^{52,53}. O estudo iniciou em fevereiro de 2020 e tem finalização prevista para agosto de 2027.

O Quadro 9 apresenta as características do estudo no qual serão avaliados os seguintes desfechos: sobrevida livre de progressão radiográfica, sobrevida global, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, taxa de resposta do antígeno prostático específico (PSA), tempo para progressão do PSA, eventos adversos (gerais e graves), descontinuação por eventos adversos, mortes, alterações laboratoriais e de sinais vitais, com seguimento em 25 meses⁵². Até a última atualização deste informe, não foram identificadas publicações desse estudo.

Quadro 9: Ensaio clínico de fase 3 em andamento para câncer de próstata resistente a castração com o medicamento nivolumabe⁵².

Identificação, situação*, fase e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
NCT04100018 (CheckMate 7DX) Recrutando Ensaio clínico randomizado, paralelo (1:1), com mascaramento	Experimental (n=492 participantes): nivolumabe + docetaxel + prednisona Controle (n=492 participantes): placebo + docetaxel + prednisona Posologia de cada braço não disponível	984 participantes a partir de 18 anos de idade	336 locais em 28 países

Fonte: *ClinicalTrials.gov*. *atualizada em 05/04/2022.

NCT03338790 (CheckMate 9KD)

Recentemente foram publicados em anais de congresso em oncologia (Tabela 2) e em periódicos os resultados do ensaio clínico de fase 2, NCT03338790 (CheckMate 9KD), que teve o nivolumabe nos três braços experimentais, sem um controle e finalizou em novembro de 2021. Os resultados desse estudo indicaram que a combinação de nivolumabe com docetaxel mostrou atividade clínica e segurança em homens com CPRCm sem quimioterapia prévia, e apoiou a continuação do ensaio de fase 3 (CheckMate 7DX).

A análise dos resultados incluiu 84 pacientes com idade mediana de 71 anos (intervalo: 53 a 88) no braço nivolumabe + docetaxel com um seguimento mediano de 15,2 semanas. A maioria dos pacientes (n=54, 64,3%) recebeu terapia hormonal prévia, principalmente com enzalutamida (n=24, 28,6%), abiraterona (n=17, 20,2%) ou ambos enzalutamida e abiraterona (n=12, 14,3%)^{54,55}.

Para os 45 pacientes com doença mensurável na linha de base, a taxa de resposta objetiva foi de 40,0% (IC 95%: 25,7 a 55,7). Houve uma (2,2%) resposta objetiva completa e 17 (37,8%) respostas objetivas parciais. O tempo mediano de duração da resposta objetiva foi de 2,0 meses (intervalo: 1,6 a 7,3) e a duração da resposta foi de 7,0 meses (IC 95%: 6,4 a 12,4)^{54,55}.

Os resultados de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta de progressão do PSA são apresentados na tabela 1 para a população global e separados em relação ao uso ou não de terapia hormonal prévia^{54,55}.

Ocorreram 95,2% de eventos adversos (EA) relacionados ao tratamento em qualquer gravidade, sendo os mais comuns: fadiga (39,3%), diarreia (35,7%) e alopecia (34,5%). Entre os pacientes, 47,6% apresentaram EA grau 3 (grave) a 4 (que representam risco de morte), sendo o mais comum a neutropenia (16,7%). Eventos que levaram a descontinuação de tratamento foram observados em 29,8% dos pacientes. Houve três mortes relacionadas ao tratamento, uma devido a pneumonia relacionada ao nivolumabe e duas pneumonias relacionadas ao docetaxel^{54,55}.

Tabela 2: Resultados do ensaio clínico CheckMate 9KD^{54,55}.

Desfechos (IC 95%)	População total	População com terapia hormonal prévio	População sem terapia hormonal prévio
Taxa de resposta objetiva (%)	N=45 40,0 (25,7 a 55,7)	N=31 38,7 (21,8 a 57,8)	N=14 42,9 (17,7 a 71,1)
Taxa de resposta de antígeno prostático específico (PSA) (% [redução ≥ 50% de PSA])	N=81 46,9 (35,7 a 58,3)	N=53 39,6 (26,5 a 54,0)	N=28 60,7 (40,6 a 78,5)
Sobrevida livre de progressão radiográfica (meses)	N=84 9,0 (8,0 a 11,6)	N=54 8,5 (7,5 a 10,8)	N=30 12,0 (6,2 a 18,2)
Sobrevida global (meses)	N=84 18,2 (14,6 a 20,7)	N=54 16,2 (13,5 a 18,3)	N=30 Não alcançado (9,9 a não estimado)

2) Pembrolizumabe

Outros nomes: MK-3475, Keytruda®

O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado IgG4 cujo objetivo é bloquear a interação entre a PD-1 e os seus ligantes, PD-L1 e PD-L2. O medicamento possui registro na Anvisa para as indicações: melanoma, câncer de pulmão de não pequenas células, carcinoma urotelial, câncer gástrico, linfoma de Hodgkin clássico, carcinoma de células renais, câncer de cabeça e pescoço, câncer esofágico, câncer colorretal e câncer endometrial⁵⁶.

Evidências emergentes de resultados pré-clínicos apoiam o potencial sinergismo entre a enzalutamida e a terapia direcionada ao PD-1 no câncer de próstata^{57,58}. Para a indicação de tratamento de primeira linha de pacientes com CPRCm foram identificados três ensaios clínicos de fase 3 em andamento com o pembrolizumabe²², que serão apresentados a seguir e no Quadro 10.

Existem outros ensaios clínicos em fase 2 em andamento com o pembrolizumabe em monoterapia ou associados a outras terapias em pacientes com CPRCm⁵⁹. Neste informe serão descritos os resultados do ensaio clínico de fase 2, KEYNOTE-199 – NCT02787005, cujos resultados apoiaram a realização do ensaio clínico de fase 3 (KEYNOTE-641 – NCT03834493); e do ensaio clínico de fase 2, KEYNOTE-365 – NCT02861573, que apoiou o a continuação do estudo de fase 3 (KEYNOTE-921 – NCT03834506).

NCT03834493 (MK-3475-641/KEYNOTE-641)

O estudo MK-3475-641/KEYNOTE-641 é um ensaio clínico randomizado, com mascaramento triplo, multicêntrico e internacional. O objetivo do estudo é avaliar a eficácia e segurança da combinação de pembrolizumabe e enzalutamida no tratamento de homens com CPRCm que não receberam tratamento quimioterápico e são virgens no tratamento com abiraterona ou são intolerantes ou progrediram após o tratamento com abiraterona^{60,61}. O estudo iniciou em julho de 2019 e tem finalização prevista para fevereiro de 2025.

O Quadro 10 apresenta as características do estudo na qual serão avaliados os seguintes desfechos: sobrevida global, sobrevida livre de progressão radiográfica, tempo para o início da primeira terapia anticâncer ou morte subsequente, taxa de resposta do antígeno prostático específico (PSA), taxa de resposta objetiva, duração da resposta, tempo para progressão do antígeno prostático específico (PSA), tempo para o primeiro evento sintomático relacionado ao esqueleto, eventos adversos e descontinuação devido eventos adversos, todos com seguimento até 56 meses. Até a última atualização deste informe, não foram identificadas publicações com resultados parciais^{60,61}.

NCT02787005 (KEYNOTE-199)

O estudo anterior de fase 2 (KEYNOTE-199 – NCT02787005), que apoiou a continuação do estudo de fase 3 (KEYNOTE-641 – NCT03834493) incluiu pacientes sem tratamento prévio com quimioterapia e terapia endócrina (coortes 4 e 5). Os resultados indicaram que após mais de um ano de acompanhamento, a associação de pembrolizumabe + enzalutamida continuou a mostrar atividade antitumoral e um perfil de segurança aceitável em pacientes com CPRCm que se tornaram resistentes a enzalutamida⁶².

Os dados foram coletados de 126 pacientes de duas coortes com seguimento mediano de 31,7 meses (coorte C4: n=81 para pacientes com doença mensurada pelo *RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* e coorte C5: n=45 para pacientes com doença não mensurável e com predominância óssea), com idade mediana de 72 anos (intervalo: 43 a 92), 32,5% com doença visceral e 87,3% com tratamento prévio com enzalutamida por mais que seis meses⁶².

Do total de pacientes, 96,0% (n=121) descontinuaram, devido principalmente a progressão da doença. Na coorte com C4 (n=81 participantes) a taxa de resposta objetiva foi de 12,3% (IC 95%; 6,1 a 21,5), sendo duas respostas completas e oito respostas parciais; e a duração da resposta foi de 8,1 meses (intervalo de 2,5 a 15,2). Na coorte C5 (n=45 participantes) não foi possível calcular esses desfechos. Os resultados dos demais desfechos são apresentados na Tabela 3⁶².

Eventos adversos relacionados ao tratamento com gravidade maior que nível 3 (grave) foram observados em 27,2% da coorte com 81 participantes e 28,9% da coorte com 45 participantes. Houve duas mortes relacionadas a imunidade (síndrome de Miller Fisher e miastenia gravis). Eventos adversos de qualquer gravidade ocorreram em 34,1% dos participantes devido a erupção cutânea, mas foram controláveis com tratamentos padrão. Dois pacientes descontinuaram o tratamento devido a erupção cutânea⁶².

Tabela 3: Resultados do ensaio clínico KEYNOTE-199 – NCT0278700562⁶².

Desfechos	Coorte C4 (doença mensurada pelo RECIST) (N=81)	Coorte C5 (doença não mensurável e com predominância óssea) (N=45)
Taxa de resposta objetiva – n/N (%)	10/81 (12,3)	Não avaliado
Taxa de resposta do PSA – n/N (%)	13/80 (16,3)	4/45 (8,9)
Tempo para progressão do PSA (mediana – meses [IC 95%])	5,6 (4,2 a 10,4)	4,2 (4,2 a 6,2)
Sobrevida livre de progressão radiográfica (mediana – meses [IC 95%])	4,2 (2,5 a 6,0)	4,4 (3,2 a 6,2)
Sobrevida livre de progressão radiográfica em 12 meses (%)	16,8	29,8
Sobrevida global (mediana – meses [IC 95%])	17,6 (14,0 a 22,6)	20,8 (14,1 a 28,9)
Sobrevida global em 24 meses (%)	36,6	44,2

NCT03834506 (MK-3475-921/KEYNOTE-921)

O estudo MK-3475-921/KEYNOTE-921 é um ensaio clínico randomizado com mascaramento triplo, multicêntrico e internacional. O objetivo do estudo é avaliar a eficácia e a segurança da combinação de pembrolizumabe e docetaxel no tratamento de pacientes com CPRcm que não receberam quimioterapia anterior, mas que progrediram ou são intolerantes a tratamentos hormonais de segunda geração. O estudo iniciou em maio de 2019 e tem finalização prevista para fevereiro de 2023⁶³.

O Quadro 10 apresenta as características do estudo na qual serão avaliados os seguintes desfechos: sobrevida global, sobrevida livre de progressão radiográfica, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, tempo de progressão da dor, tempo para o primeiro evento sintomático relacionado ao esqueleto, tempo para progressão do

antígeno prostático específico (PSA), eventos adversos e descontinuação devido eventos adversos, todos com seguimento de até 28 meses⁶³. Até a última atualização deste informe, não foram identificadas publicações com resultados do estudo NCT03834506.

NCT02861573 (KEYNOTE-365)

Os resultados do estudo anterior de fase 2 (NCT02861573 – KEYNOTE-365) apoiou a continuação do estudo NCT03834506. O estudo KEYNOTE-365 foi realizado com nove coortes. A coorte B utilizou pembrolizumabe associado ao docetaxel e prednisona com pacientes que utilizaram abiraterona ou enzalutamida como tratamento prévio⁶⁴.

Os resultados indicaram que a associação se mostrou segura entre os pacientes com CPRcm. Um grupo de 104 pacientes foram tratados e 50% deles tinham doença mensurável. O seguimento mediano foi de 19,9 meses (intervalo: 1,4 a 27,8) para todos os pacientes e 21,8 meses (intervalo: 17,9 a 27,8) para os pacientes (n= 72) com seguimento \geq 27 semanas⁶⁴.

A taxa de resposta do PSA foi de 28% em 103 pacientes, com tempo médio de progressão do PSA de 6,2 meses (IC 95%: 3,7 a 7,4). Nos pacientes com doença mensurável e seguimento \geq 27 semanas (n=39) a taxa de resposta objetiva foi de 18% (7/39) e a taxa de controle da doença foi de 51%. A duração da resposta mediana foi de 6,7 meses (intervalo: 3,4 a 9,0 ou mais [estudo ainda em andamento])⁶⁴.

Apenas cinco pacientes tiveram duração da resposta por mais de seis meses. Em todos os pacientes a sobrevida livre de progressão radiográfica (SLPR) foi de 8,3 meses (IC 95%: 7,6 a 10,1) e a sobrevida global (SG) foi de 20,4 meses (IC 95%: 16,9 a não estimado). Após seis meses a taxa de SLPR foi de 72,8% e a taxa de SG foi de 95,3%⁶⁴.

Os eventos adversos relacionados ao tratamento ocorreram em 96% dos pacientes, sendo os mais frequentes a alopecia (39%), a diarreia (38%) e a fadiga (38%). Os eventos adversos grau 3 (grave) a 5 (morte) ocorreram em 40% dos pacientes, sendo relatado duas mortes por pneumonia⁶⁴.

NCT04907227 (MK-3475-921/KEYNOTE-921)

O estudo MK-3475-921/KEYNOTE-921 – *China extension* é uma extensão do estudo NCT03834506 para a população chinesa. O estudo iniciou em setembro de 2020 e tem finalização prevista para fevereiro de 2025.

O Quadro 10 apresenta as características do estudo na qual serão avaliados os seguintes desfechos: sobrevida global, sobrevida livre de progressão radiográfica, taxa de resposta objetiva, duração da resposta, tempo de progressão da dor, tempo para o primeiro evento sintomático relacionado ao esqueleto, tempo para progressão do antígeno prostático específico (PSA), eventos adversos e descontinuação devido eventos adversos, todos com seguimento até 28 meses⁶⁵. Até a última atualização deste informe, não foram identificadas publicações com resultados parciais desse estudo.

Quadro 10: Ensaio clínico de fase 3 em andamento para câncer de próstata resistente a castração com o medicamento pembrolizumabe.

Identificação, situação* e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
<p>NCT03834493 (MK-3475-641/KEYNOTE-641)</p> <p>Recrutando</p> <p>Ensaio clínico randomizado, paralelo (1:1), com mascaramento</p>	<p>Experimental (n= 600 participantes): pembrolizumabe 200 mg IV no dia 1 de cada ciclo de 21 dias + enzalutamida 160 mg VO</p> <p>Controle (n= 600 participantes): placebo + enzalutamida 160 mg VO</p>	<p>1.200 participantes a partir de 18 anos de idade</p>	<p>254 locais em 28 países</p>
<p>NCT03834506 (MK-3475-921/KEYNOTE-921)</p> <p>Ativo, não recrutando</p> <p>Ensaio clínico randomizado, paralelo (1:1), com mascaramento</p>	<p>Experimental (n=500 participantes): dexametasona 8 mg VO 12, 3 e 1 hora antes do docetaxel no dia 1 + docetaxel 75 mg/m² IV por no máximo 10 ciclos + prednisona 5 mg VO duas vezes ao dia durante cada ciclo de docetaxel + pembrolizumabe 200 mg IV no dia 1 do ciclo de 21 dias até no máximo 35 ciclos</p> <p>Controle (n=500 participantes): dexametasona 8 mg VO 12, 3 e 1 hora antes do docetaxel no dia 1 + docetaxel 75 mg/m² IV por no máximo 10 ciclos + prednisona 5 mg VO duas vezes ao dia durante cada ciclo de docetaxel + placebo IV no dia 1 do ciclo de 21 dias até no máximo 35 ciclos</p>	<p>1.000 participantes a partir de 18 anos de idade</p>	<p>215 locais em 21 países</p>

Identificação, situação* e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
<p>NCT04907227 MK-3475-921/KEYNOTE-921</p> <p>Recrutando</p> <p>Ensaio clínico randomizado, paralelo, com mascaramento</p>	<p>Experimental: dexametasona 8 mg VO 12, 3 e 1 hora antes do docetaxel no dia 1 + docetaxel 75 mg/m² IV por no máximo 10 ciclos + prednisona 5 mg VO duas vezes ao dia durante cada ciclo de docetaxel + pembrolizumabe 200 mg IV no dia 1 do ciclo de 21 dias até no máximo 35 ciclos</p> <p>Controle: dexametasona 8 mg VO 12, 3 e 1 hora antes do docetaxel no dia 1 + docetaxel 75 mg/m² IV por no máximo 10 ciclos + prednisona 5 mg VO duas vezes ao dia durante cada ciclo de docetaxel + placebo IV no dia 1 do ciclo de 21 dias até no máximo 35 ciclos</p> <p>A informação da distribuição dos participantes não está disponível.</p>	<p>150 participantes a partir de 18 anos de idade</p>	<p>15 locais na China</p>

Legenda: VO – via oral; IV – via intravenosa; Fonte: *clinicaltrials.gov*. *atualizada em 05/04/2022.

D. Inibidor da Tubulina Alfa e Beta

1) Sabizabulin

Outros nomes: VERU-111

O sabizabulin é um inibidor de tubulina de uso oral, com potencial atividade antineoplásica, antiviral e anti-inflamatória. Após sua administração a sabizabulin liga-se ao local da colchicina nas subunidades alfa e beta-tubulina e impede a polimerização dos microtúbulos nas células endoteliais dos vasos sanguíneos tumorais. Assim, ocorre o bloqueio da formação do fuso mitótico e a parada do ciclo celular na fase G2/M; e consequente privação de nutrientes para as células tumorais, induzindo a apoptose. Além disso, como os microtúbulos desempenham importante papel no transporte intracelular, a inibição de sua polimerização pode interromper o transporte do receptor andrógeno para o núcleo da célula, diminuir a entrada de vírus na célula e sua consequente replicação; e inibir a liberação de citocinas pró-inflamatórias e interromper as atividades das células inflamatórias.

O medicamento não apresenta registro para nenhuma indicação nas agências sanitárias pesquisadas.

Para a indicação de câncer de próstata metastático resistente à castração foi identificado um ensaio clínico de fase 3 (NCT04844749) em andamento²², apresentado a seguir e no Quadro 11. Outro ensaio clínico em fase 1b/2 para a tecnologia na indicação de primeira linha no CPRcm foi identificado (NCT03752099)⁶⁷ e será descrito a seguir.

NCT04844749 (VERACITY)

O estudo VERACITY é um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, conduzido nos Estados Unidos da América (EUA) e com mascaramento simples, somente do avaliador dos desfechos. O objetivo do estudo é avaliar a eficácia e segurança do sabizabulin no tratamento de CPRcm em pacientes sem tratamento prévio com quimioterapia e com falha no tratamento anterior com pelo menos um medicamento com alvo no receptor de andrógeno. O estudo iniciou em junho de 2021 e tem finalização prevista para agosto de 2024⁶⁸.

O Quadro 11 apresenta as características do estudo na qual serão avaliados os seguintes desfechos: sobrevida livre de progressão radiográfica e sobrevida global com seguimento de até 360 dias⁶⁸. Até a última atualização deste informe, não foram identificadas publicações com resultados parciais desse estudo.

Quadro 11: Ensaio clínico de fase 3 em andamento para câncer de próstata resistente a castração com o medicamento sabizabulin⁶⁸.

Identificação, situação* e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
NCT04844749 (VERACITY) Recrutando Ensaio clínico randomizado, paralelo (2:1), com mascaramento	Experimental (n=83 participantes): sabizabulin 32 mg ou 26 mg VO uma vez ao dia, dependendo da tolerância do paciente Controle (n=162 participantes): enzalutamida + abiraterona (doses não especificadas)	245 participantes a partir de 18 anos de idade	43 locais nos EUA

Legenda: VO – via oral; IV – via intravenosa; Fonte: clinicaltrials.gov. *atualizada até 08/04/2022.

NCT03752099

O estudo prévio de fase 1b/2, também em andamento, com o sabizabulin (NCT03752099), está sendo conduzido com 39 (fase 1b) e 41 (fase 2) pacientes com CPRcm que falharam com terapia com alvo no receptor de andrógeno. Os resultados da fase 1b indicaram que a dose diária de 63 mg de sabizabulin foi segura para a continuação da fase 2^{69,70}.

O resultado global do estudo indicou que o medicamento apresentou um perfil de segurança favorável e evidências de respostas de PSA (diminuição maior que 50%) e respostas objetivas a longo prazo incluindo respostas parciais e completas. Os eventos adversos mais comuns, com frequência maior que 10% incluíram diarreia, fadiga e aumento das enzimas aspartato aminotransferase (AST) e da alanina aminotransferase (ALT), com maioria nos graus 1 (leve) e 2 (moderado)⁷¹.

Na porção 1b os homens que foram tratados com 63 mg (n=14) tiveram duração de resposta mediana de 10,8 meses (intervalo: 2,3 a 24,7) no estudo. Nos homens com doença mensurável (n=9) a taxa de resposta objetiva foi de 44% (n=4). Já nos homens com dose ≥ 60 mg (n=19), a sobrevida livre de progressão radiográfica estimada foi de 12,4 meses (n=3 homens ainda em estudo). Em pacientes que receberam ≥ 63 mg (n=55) a sobrevida livre de progressão radiográfica mediana estimada é de 7,4 meses (n=10, até fevereiro de 2021). No estudo farmacocinético, a forma de dosagem com melhor biodisponibilidade oral que foi recomendada para a fase 3 foi de 32 mg pela via oral uma vez ao dia⁷¹.

E. Imunoterapia Autóloga

1) DCVAC/PCa

Outros nomes: ACT2001, Stapuldencel

A imunoterapia ativa por meio da vacinação contra o câncer envolve uma ampla gama de abordagens, que pode ser basicamente dividida em três estratégias: vacinas de proteína, vacinas baseadas em células e vacinas genéticas⁷².

A DCVAC é uma imunoterapia baseada em células composta por células dendríticas autólogas e imaturas, com potencial atividade imunoestimulante e antineoplásica. As células dendríticas imaturas são isoladas e readministradas por via intratumoral e após processarem os antígenos associados ao tumor, migram para o sistema linfático e expõem esses antígenos ao sistema imunológico. Isso induz uma resposta específica de linfócitos T citotóxicos contra as células cancerígenas levando à lise das células tumorais⁷³.

A plataforma DCVAC vem sendo estudada para diferentes tipos de câncer e a fabricante desenvolveu três produtos: DCVAC/PCa para o câncer de próstata, DCVAC/OvCa para câncer de ovário e DCVAC/LuCa para câncer de pulmão. Sendo que o DCVAC/PCa foi o primeiro a entrar em ensaio clínico⁷⁴.

Para a indicação de tratamento de primeira linha de pacientes com CPRCm foi identificado um ensaio clínico de fase 3 (NCT02111577) em andamento com o DCVAC/PCa²², que será apresentado a seguir e no Quadro 12. Existem sete ensaios clínicos registrados no *ClinicalTrials.gov* com status completo ou finalizado pelo patrocinador, sendo um de fase 3, citado anteriormente, e os demais de fase 2 com a vacina DCVAC/PCa em pacientes com CPRCm⁷⁵. Entretanto, não foram identificados resultados desses estudos, mesmo já estando completos.

NCT02111577 (VIABLE)

O estudo VIABLE foi um ensaio clínico randomizado com mascaramento triplo, multicêntrico e internacional. O objetivo do estudo foi avaliar se a combinação de docetaxel com DCVAC/PCa seguida de uma terapia de manutenção com DCVAC/PCa melhoraria a sobrevida global em pacientes com CPRCm elegíveis para tratamento de primeira linha. O estudo iniciou em maio de 2014 e finalizou em janeiro de 2020⁷⁶.

O Quadro 12 apresenta as características do estudo na qual serão avaliados os seguintes desfechos: sobrevida global, sobrevida livre de progressão radiológica, tempo de progressão dos níveis de PSA, tempo para o primeiro evento esquelético relacionado, todos com análises por intenção de tratar e por protocolo; e seguimento em até 58 meses⁷⁶.

Quadro 12: Ensaio clínico de fase 3 em andamento para câncer de próstata resistente a castração com o medicamento sabizabulin⁷⁶.

Identificação, situação* e desenho de estudo	Intervenção (grupos)	Participantes (previsão)	Local de realização do estudo
NCT02111577 (VIABLE) Completo Ensaio clínico randomizado, paralelo (2:1), com mascaramento	Experimental (n=787 participantes): DCVAC/PCa associado com docetaxel + prednisona Controle (n=395 participantes): placebo associado com docetaxel + prednisona Posologia de cada braço não disponível	1.182 participantes a partir de 18 anos de idade	177 locais em 22 países

Fonte: clinicaltrials.gov. *atualizada em 05/04/2022.

Os resultados brutos informados pelos fabricantes no *ClinicalTrials.gov* indicam que 23,8% (n=188/787) e 26,8% (n=106/395) completaram o estudo nos grupos intervenção e comparador, respectivamente. A maioria nos dois grupos não completou o estudo devido a ocorrência de morte, respectivamente, 86,5% (n=518/599) e 87,9% (n=254/289)⁷⁶. Os resultados dos desfechos analisados são apresentados na tabela 4, com análise estatística sem estratificação por tratamento anterior ou classificação do tumor pelo sistema ECOG (*ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group status*). O desfecho de tempo para o primeiro evento esquelético relacionado não foi possível de ser medido devido ao número insuficiente de participantes com o evento⁷⁶.

Tabela 4: Resultados do ensaio clínico NCT02111577 (VIABLE)⁷⁶.

Desfechos	DCVAC/PCa com quimioterapia	Placebo com quimioterapia	Estimativa de Efeito (HR; IC 95%)
Sobrevida global – intenção de tratar (mediana [meses]; IC 95%)	29,7 (26,9 a 32,3) N = 438	26,7 (24,7 a 28,8) N = 284	0,879 (0,725 a 1,067); p-valor = 0,192
Sobrevida livre de progressão radiológica intenção de tratar (mediana [meses]; IC 95%)	11,1 (11,0 a 11,4) N = 787	11,1 (10,8 a 11,4) N = 395	1,001 (0,875 a 1,145); p-valor = 0,992
Tempo de progressão dos níveis de PSA (mediana [meses]; IC 95%)	10,5 (9,7 a 10,6) N = 787	10,6 (10,4 a 10,7) N = 395	1,009 (0,844 a 1,207); p-valor = 0,924
Eventos adversos graves – afetados/em risco (%)	518/787 (65,82)	254/395 (64,30)	-
Outros eventos adversos não graves –afetados/em risco (%)	670/749 (89,45)	365/379 (96,31%)	-

Fonte: *ClinicalTrials.gov*. Atualizado em 13/04/2022.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em 2020, o câncer de próstata foi o tipo mais incidente de câncer entre os homens no Brasil⁵, e foi considerado o quinto mais letal no mundo com cerca de 375.304 mortes, no mesmo ano⁴. Pacientes com câncer de próstata em estágio inicial geralmente podem ser tratados com vigilância ativa, radioterapia ou cirurgia⁷⁷.

Para o câncer de próstata avançado a base do tratamento é a terapia de deprivação androgênica, também conhecida como castração, seja cirúrgica ou medicamentosa. Entretanto, com o passar do tempo, os pacientes desenvolvem a doença metastática resistente à castração, que apresenta prognóstico ruim com sobrevida reduzida, com mediana de 14 meses podendo variar entre 9 e 30 meses⁷.

Recentemente, a melhor compreensão do panorama genômico do câncer de próstata identificou algumas vias biológicas, que uma vez alteradas, podem desempenhar um papel crucial na determinação do curso, prognóstico e agressividade da doença. A grande maioria das tecnologias em desenvolvimento atualmente focam nesses alvos genéticos para a construção de uma estratégia terapêutica alvo direcionada para os pacientes com CPRCm.

Este informe de Monitoramento do Horizonte Tecnológico identificou 10 tecnologias que se encontram em fase 3 de ensaio clínico para o tratamento de primeira linha do CPRCm, inclusive pela via oral para maior comodidade posológica dos pacientes. Entre as classes dos medicamentos estão: inibidor de quinase dependente de ciclina, inibidor da enzima PARP, inibidor *checkpoint* imunológico anti-PD-1, inibidor da tubulina alfa e beta; e a imunoterapia autóloga.

Na classe de inibidor de quinase dependente de ciclina foram identificados dois medicamentos, o abemaciclibe e o masitinib. O abemaciclibe já possui registro para outras indicações nas principais agências sanitárias, por outro lado o masitinib ainda é um medicamento emergente para qualquer indicação pois não possui registro nas agências pesquisadas.

Para a indicação de CPRCm não foram identificados resultados publicados para o abemaciclibe. No caso do masitinib, resultados preliminares indicaram benefício pequeno ou nenhum na sobrevida em relação ao docetaxel (tecnologia padrão utilizada para CPRCm).

Entre os inibidores da enzima PARP foram selecionados o fuzuloparib, o niraparibe, o rucaparib e o talazoparibe. Entre eles o único que é totalmente emergente e não possui nenhum registro nas agências sanitárias pesquisadas é o fuzuloparib. Os demais apresentam registro para câncer de ovário e mama. O rucaparib é o único que já possui registro para CPRCm com mutação BRCA pela agência FDA.

Não foram identificados resultados preliminares dos ensaios clínicos para as tecnologias fuzuloparib e niraparibe. Para o talazoparibe foram identificados somente resultados da fase 1 para definição de dose. E apesar do rucaparib estar registrado no FDA, o ensaio clínico que embasou o registro finalizou em 2021 e seus resultados completos ainda não foram publicados.

Na classe de inibidores *checkpoint* imunológico PD-1 foram identificadas duas tecnologias já conhecidas e registradas para outras indicações no Brasil e em outros países: nivolumabe e pembrolizumabe. Não foi identificado resultado para o estudo de fase 3 com nivolumabe, entretanto resultados de fase 2 com a combinação de nivolumabe e docetaxel indicaram uma taxa de resposta objetiva de 40% entre pacientes sem quimioterapia prévia, e com ou sem tratamento prévio com terapia hormonal.

Entretanto, essa resposta objetiva durou pouco, com tempo mediano de dois meses, variando de 1,6 a 7,3 meses. A sobrevida livre de progressão para a população global foi de nove meses variando entre oito e onze meses; e a sobrevida global foi de 18,2 meses variando de 14 a 20 meses. O evento adverso relacionado ao tratamento com nivolumabe mais comum nesta população que merece atenção foi a neutropenia, por se tratar de evento grave ou que representou risco de morte. Houve três mortes relacionadas ao tratamento, uma devido a pneumonia relacionada ao nivolumabe e duas pneumonias relacionadas ao docetaxel^{54,55}.

Para o pembrolizumabe também não foram identificados resultados publicados para os ensaios clínicos de fase 3 selecionados. Entretanto, resultados de fase 2 (KEYNOTE-199 – NCT02787005), anteriores com o uso de pembrolizumabe associado a enzalutamida, que apoiaram a continuação para fase 3 indicaram benefício que variou entre a população com e sem doença mensurável, com predominância óssea e tratamento prévio com enzalutamida. A taxa de resposta objetiva foi de 12,3% (IC 95%; 6,1 a 21,5), e a duração da resposta foi de 8,1 meses (intervalo de 2,5 a 15,2) para a população com doença mensurável pelo RECIST. Na coorte com predominância óssea e tratamento prévio não foi possível calcular esses desfechos. O tempo de sobrevida livre de progressão radiográfica e de sobrevida global foram similares para as duas coortes, mas a parcela de pacientes que atingiu a SLP em 12 meses e a SG em 24 meses foi maior para a coorte com doença não mensurável e predominância óssea⁶².

Para o estudo de fase 2 com pembrolizumabe associado ao docetaxel e a prednisona (NCT02861573 – KEYNOTE-365) os resultados preliminares indicaram atividade antitumoral, mas com benefícios pequenos, a taxa de resposta objetiva foi de 18%, a duração da resposta mediana foi de 6,7 meses (intervalo: 3,4 a 9,0 ou mais (estudo ainda em andamento), e a sobrevida livre de progressão radiográfica foi de 8,3 meses (IC 95%: 7,6 a 10,1). O melhor resultado foi para a sobrevida global com tempo de 20,4 meses (IC 95%: 16,9 a não estimado). E após seis meses a taxa de sobrevida livre de progressão radiográfica e de sobrevida global foi de 72,8% e 95,3%, respectivamente. Os eventos adversos graves e com morte ocorreram em 40% dos pacientes, tendo duas mortes relatadas por pneumonia⁶⁴.

O terceiro estudo selecionado para o pembrolizumabe é uma extensão do ensaio clínico KEYNOTE-921 somente para a população chinesa e não foram identificados resultados publicados até a última atualização deste informe.

O sabizabulin da classe de inibidores de tubulina alfa e beta é uma tecnologia emergente na qual foram identificados resultados somente para a fase anterior 1b/2 também em andamento como a fase 3. O resultado preliminar do estudo indicou que o medicamento apresentou um perfil de segurança favorável, com eventos adversos leves a moderados e evidências de respostas de PSA (diminuição maior que 50%) e respostas objetivas a longo prazo incluindo respostas parciais e completas, apesar do número pequeno de pacientes. Na porção 1b os homens que foram tratados com 63 mg (n=14) tiveram duração de resposta mediana de 10,8 meses (intervalo: 2,3 a 24,7). Nos homens com doença mensurável (n=9), a taxa de resposta objetiva foi de 44% (n=4). Já nos homens com dose \geq 60 mg (n=19), a sobrevida livre de progressão radiográfica estimada foi de 12,4 meses (n=3 homens ainda). Em doses \geq 63 mg (n=55) esse desfecho foi de 7,4 meses (n=10, ainda em estudo). Essa diferença nos desfechos deve ser melhor elucidada com a finalização dos estudos. Para o prosseguimento do estudo fase 3, os

resultados da fase 1b, indicaram que a dosagem com melhor biodisponibilidade foi de 32 mg pela via oral uma vez ao dia⁷¹.

Na classe de imunoterapia autóloga, destaca-se a vacina de células dendríticas DCVAC com potencial atividade imunoestimulante e antineoplásica. As células dendríticas imaturas são isoladas e readministradas por via intratumoral e após processarem os antígenos associados ao tumor, migram para o sistema linfático e expõem esses antígenos ao sistema imunológico. Isso induz uma resposta específica de linfócitos T citotóxicos. Os resultados brutos informados na plataforma *ClinicalTrials.gov* indicam que aproximadamente 20% de cada grupo em comparação completou o estudo, devido a descontinuação na maioria dos casos pela ocorrência de morte. Os resultados preliminares dos desfechos indicam benefícios similares entre a tecnologia DCVAC/PCa e o grupo controle, com relação a sobrevida global, sobrevida livre de progressão radiológica, tempo de progressão dos níveis de PSA e eventos adversos⁷⁶.

Os resultados preliminares das tecnologias identificadas neste informe não indicaram benefícios muito significativos que representassem mudanças no curso da doença. Os ensaios clínicos de todos os medicamentos identificados específicos para tratamento de primeira linha ainda estão em andamento com previsão de finalização até 2027. O contínuo monitoramento dos resultados desses estudos poderá trazer respostas para as tecnologias que se mostram como promissoras para o tratamento do CPRCm.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Detecção precoce do câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//deteccao-precoce-do-cancer.pdf>>. Acesso em: 04 Fev. 2022.
2. Wild, C. P.; Weiderpass, E.; Stewart, B. W. (ed.). World cancer report: cancer research for cancer prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/586>. Acesso em: 04 Fev. 2022.
3. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_AdenocarcinomadeProstata_.pdf. Acesso em: 04 Fev. 2022.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3), 209-249.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil – Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2021.
6. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>. Acesso em: 04 Fev. 2022.
7. Kirby, M., Hirst, C., Crawford, E. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 65, 1180–1192 (2011).
8. Stellato M, Guadalupi V, Sepe S, Mennitto A, Claps M, Zattarin E, et al (2020) The emerging role of PARP inhibitors in prostate cancer, *Expert Review of Anticancer Therapy*, 20:8, 715-726, DOI: 10.1080/14737140.2020.1797497).
9. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Disponível em: <<https://sboc.org.br/images/15.-Diretrizes-SBOC-2021---Prstata-avanado-FINAL.pdf>>. Acesso em: 27 Dez. 2021.
10. Ratta, R., Guida, A., Scotté, F., Neuzillet, Y., Teillet, A. B., Lebret, T., & Beuzeboc, P. (2020). PARP inhibitors as a new therapeutic option in metastatic prostate cancer: a systematic review. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. doi:10.1038/s41391-020-0233-3.
11. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:443–53.

12. CONITEC. Protocolos e Diretrizes do Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>>. Acesso em: 09 Fev. 2022.
13. Cortellis. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>>.
14. FDA. US Food and Drug Administration. Disponível em: <<https://www.fda.gov/>>.
15. Health Canada. The Drug and Health Product Register. Disponível em: <<https://hpr-rps.hres.ca/index.php?lang=en>>.
16. EMA. European Medicine Agency. Disponível: <<https://www.ema.europa.eu/en>>.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Medicamentos Registrados. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/consulta-a-registro-de-medicamentos>>.
18. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Disponível em: <<https://meetinglibrary.asco.org/>>.
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 338, de 20 de Fevereiro de 2020. Dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada e dá outras providências. Diário da União [Internet]. 2020; Edição: 38; Seção: 1; Página: 69. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-338-de-20-de-fevereiro-de-2020-244803291>>. Acesso em: 04 Fev. 2022.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 214, de 7 de Fevereiro de 2018. Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências. Diário da União [Internet]. 2018; Edição: 36; Seção: 1; Página: 56-65. Disponível: <https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/kujrw0TZC2Mb/content/id/4054235/do1-2018-02-22-resolucao-rdc-n-214-de-7-de-fevereiro-de-2018-4054231>. Acesso em: 28 Set. 2021.
21. US Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208716Orig1s000lbl.pdf>. Acesso em: 27 Dez. 2021.
22. National Library of Medicine (U.S.). Search Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Prostatic+Neoplasms%2C+Castration-Resistant&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&recrs=e&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=2&Search=Apply>. Acesso em: 23 Nov. 2021.
23. National Library of Medicine (U.S.). Search abemaciclib. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=%28Prostatic+Neoplasms%2C+Castration-Resistant%29+AND+%28abemaciclib%29&cntry=&state=&city=&dist=wm>>. Acesso em: 04 Fev. 2022.

24. National Library of Medicine (U.S.). (2018, November – 2026, June). A Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone With or Without Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Prostate Cancer (CYCLONE 2). Identifier NCT03706365. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03706365>>. Acesso em: 02 Fev. 2022.
25. Smith MR, Agarwal N, Todenhöfer T, Trepiakas R, Lee JL, Lithio A, Chapman S, Nacerddine K, Sweeney, C. CYCLONE 2: A phase II, randomized, placebo-controlled study of abiraterone acetate plus prednisone with or without abemaciclib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, TPS5591-TPS5591.
26. National Library of Medicine (U.S.). Search masitinib. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=%28Prostatic+Neoplasms%2C+Castration-Resistant%29+AND+masitinib+&cntry=&state=&city=&dist=>>>. Acesso em: 03 Fev. 2022.
27. National Library of Medicine (U.S.). (2014, September – 2020, December). Masitinib Plus Docetaxel in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Identifier NCT03761225. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03761225>>. Acesso em: 02 Fev. 2022.
28. Pavic M, Hermine O, Spaeth D. LBA02-11 - Masitinib Plus Docetaxel As First-Line Treatment Of Metastatic Castrate Refractory Prostate Cancer: Results From Study Ab12003. *The Journal Of Urology*. v. 206, n. 3s, Supplement, Sunday, September 12, 2021.
29. Stellato M, Guadalupi V, Sepe P, Mennitto A, Claps M, Zattarin E, et al, (2020). The emerging role of PARP inhibitors in prostate cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 1–12. doi:10.1080/14737140.2020.1797.
30. Lee, A. Fuzuloparib: First Approval. *Drugs* 81, 1221–1226 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01541-x>.
31. National Library of Medicine (U.S.). Search fuzuloparib. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=%28Prostatic+Neoplasms%2C+Castration-Resistant%29+AND+%28Fuzuloparib%29&cntry=&state=&city=&dist=>>>. Acesso em: 03 Fev. 2022.
32. National Library of Medicine (U.S.). (2021, March – 2026, December). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study of Fuzuloparib Combined With Abiraterone Acetate and Prednisone (AA-P) Versus Placebo Combined With AA-P as First-Line Treatment in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Identifier NCT04691804. Disponível em: <<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04691804>>. Acesso em: 02 Fev. 2022.

33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351232639202055/?substancia=30694>>. Acesso em: 05 Jan. 2022.
34. National Library of Medicine (U.S.). Search niraparib. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02500901?term=%28Prostatic+N+eoplasms%2C+Castration-Resistant%29+AND+%28niraparib%29&draw=2&rank=7>>. Acesso em: 03 Fev. 2022.
35. National Library of Medicine (U.S.). (2019, January – 2027, February). A Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Participants With Metastatic Prostate Cancer (MAGNITUDE). Identifier NCT03748641. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03748641>>. Acesso em: 29 Dez. 2021.
36. Chi KN, Rathkopf DE, Attard G, Smith MR, Efstathiou E, Olmos D, et al., A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of niraparib plus abiraterone acetate and prednisone versus abiraterone acetate and prednisone in patients with metastatic prostate cancer (NCT03748641). *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:6_suppl, TPS257-TPS257.
37. Chi KN., Rathkopf DE, Smith MR, Efstathiou E, Attard G, Olmos D, et al., Phase 3 MAGNITUDE study: First results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:6_suppl, 12-12.
38. National Library of Medicine (U.S.). (2017, December – 2023, July). An Investigational Immunotherapy Study of Nivolumab in Combination With Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (CheckMate 9KD). Identifier NCT03338790. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03338790>>. Acesso em: 03 Fev. 2022.
39. National Library of Medicine (U.S.). (2017, June – 2020, April). A Study of Rucaparib Versus Physician's Choice of Therapy in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer and Homologous Recombination Gene Deficiency (TRITON3). Identifier NCT02975934. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02975934>>. Acesso em: 12 Jan. 2022.
40. Ryan CJ, Abida W, Bryce AH, Balar AV, Dumbadze I, Given RW, et al., TRITON3: An international, randomized, open-label, phase III study of the PARP inhibitor rucaparib vs. physician's choice of therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) associated with homologous recombination deficiency (HRD). *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:6_suppl, TPS389-TPS389.

41. National Library of Medicine (U.S.). (2021, February – 2026, September). A Clinical Study Evaluating The Benefit of Adding Rucaparib to Enzalutamide for Men With Metastatic Prostate Cancer That Has Become Resistant To Testosterone-Deprivation Therapy (CASPAR). Identifier NCT04455750. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04455750>>. Acesso em: 12 Jan. 2022.
42. US Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/209115s009lbl.pdf>. Acesso em: 08 Fev. 2022.
43. National Library of Medicine (U.S.). (2017, February – 2021, April). A Study of Rucaparib in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer and Homologous Recombination Gene Deficiency (TRITON2). Identifier NCT02952534. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02952534>>. Acesso em: 08 Fev. 2022.
44. National Library of Medicine (U.S.). Search talazoparib. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=%28metastatic+castration-resistant+prostate+cancer%29+AND+%28talazoparib%29&draw=2&rank=8#rowId7>>. Acesso em: 03 Fev. 2022.
45. National Library of Medicine (U.S.). (2017, December – 2024, November). Talazoparib + Enzalutamide vs. Enzalutamide Monotherapy in mCRPC (TALAPRO-2). Identifier NCT03395197. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03395197>>. Acesso em: 05 Jan. 2022.
46. Ratta R, Guida A, Scotté F, Neuzillet Y, Teillet AB, Lebret T, Beuzeboc P. (2020). PARP inhibitors as a new therapeutic option in metastatic prostate cancer: a systematic review. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. doi:10.1038/s41391-020-0233-3.
47. Agarwal N, Shore ND, Dunshee C, Karsh LI, Sullivan B, Santo ND, et al., Clinical and safety outcomes of TALAPRO-2: A two-part phase III study of talazoparib (TALA) in combination with enzalutamide (ENZA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, 5076-5076). doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5076).
48. Agarwal N, Azad A, Shore ND, Carles J, Fay AP, Dunshee C, Karsh LI, Paccagnella ML, Santo ND, Elmeliogy M, Lin X, Czibere A, Fizazi K. Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: TALAPRO-2 phase III study design. *Future Oncol*. 2022 Feb;18(4):425-436.
49. National Cancer Institute. NCI Dictionaries. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/pembrolizumab>>. Acesso em: 19 Jan. 2022.
50. Anvisa. Bula Nivolumabe (Opdivo®). Disponível: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351308360201510/?nomePrduto=opdivo>>. Acesso em: 19 jan. 2022.

51. National Library of Medicine (U.S.). Search nivolumabe. Disponível em: <[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=\(metastatic+castration-resistant+prostate+cancer\)+AND+\(nivolumab\)&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=1&phase=2&Search=Apply](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=(metastatic+castration-resistant+prostate+cancer)+AND+(nivolumab)&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=1&phase=2&Search=Apply)>. Acesso em: 04 Fev. 2022.
52. National Library of Medicine (U.S.). (2020, February – 2027, August). A Study of Nivolumab or Placebo in Combination With Docetaxel in Men With Advanced Castration-resistant Prostate Cancer (CheckMate 7DX). Identifier NCT04100018. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04100018>>. Acesso em: 17 Jan. 2022.
53. Drake C. G., Saad F., Clark W.R., Ciprotti M., Sharkey B., Subudhi S.K., Fizazi K. A phase III, randomized, double-blind trial of nivolumab or placebo combined with docetaxel for metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC; CheckMate 7DX). *Annals of Oncology* (2020) 31 S546. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2084.
54. Fizazi K, Mella PG, Castellano D, Minatta JN, Rezazadeh A, Shaffer DR, et al. CheckMate 9KD Arm B final analysis: Efficacy and safety of nivolumab plus docetaxel for chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 6; abstr 12). doi: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.12.
55. Fizazi K, Mella PG, Castellano D, Minatta JN, Rezazadeh Kalebasty A, Shaffer D, et al. Nivolumab plus docetaxel in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from the phase II CheckMate 9KD trial. *Eur J Cancer*. 2022 Jan;160:61-71. doi: 10.1016/j.ejca.2021.09.043.
56. Anvisa. Bula Pembrolizumabe (Keytruda®). Disponível: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=101710209>>. Acesso em: 19 Jan. 2022.
57. Ardiani A, Farsaci B, Rogers CJ, Protter A, Guo Z, King TH, Apelian D, Hodge JW. Combination therapy with a second-generation androgen receptor antagonist and a metastasis vaccine improves survival in a spontaneous prostate cancer model. *Clin Cancer Res*. 2013 Nov 15;19(22):6205-18.
58. Graff J. N., Liang L. W., Kim J., Stenzl A. KEYNOTE-641: a Phase III study of pembrolizumab plus enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncology* 2021 17:23, 3017-3026.
59. National Library of Medicine (U.S.). Search pembrolizumab. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=%28Prostatic+Neoplasms%2C+Castration-Resistant%29+AND+%28pembrolizumab%29&phase=1&draw=2&rank=12#rowid11>>. Acesso em: 04 Fev. 2022.
60. National Library of Medicine (U.S.). (2019, July – 2025, February). Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Versus Placebo Plus Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC)

- (MK-3475-641/KEYNOTE-641). Identifier NCT03834493. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03834493>>. Acesso em: 17 Jan. 2022.
61. Graff J. N., Burgents J., Liang L.W., Stenzl A. KEYNOTE-641: Phase III study of pembrolizumab (pembro) plus enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Annals of Oncology*, Volume 30, Supplement 5, October 2019, Page v351.
 62. Graff J. N., Tagawa S. T., Hoimes C. J., Gerritsen W. R., Vaishampayan U. N., Elliott T., et al., Pembrolizumab plus enzalutamide for enzalutamide-resistant metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Updated analyses after one additional year of follow-up from cohorts 4 and 5 of the KEYNOTE-199 study. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15_suppl, 5042-5042.
 63. National Library of Medicine (U.S.). (2019, May – 2023, February). Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Docetaxel Versus Placebo Plus Docetaxel in Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (MK-3475-921/KEYNOTE-921. Identifier NCT03834506. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03834506>>. Acesso em: 19 Jan. 2022.
 64. Sridhar SS, Kolinsky MP, Gravis G, Mourey L, Rodriguez JMMP, Romano E, et al. Pembrolizumab (pembro) plus docetaxel and prednisone in patients (pts) with abiraterone acetate (abi) or enzalutamide (enza)-pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): KEYNOTE-365 cohort B efficacy, safety and, biomarker results. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, 5550-5550.
 65. National Library of Medicine (U.S.). (2019, May – 2023, February). Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Docetaxel Versus Placebo Plus Docetaxel in Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (MK-3475-921/KEYNOTE-921)-China Extension. Identifier NCT04907227. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04907227>>. Acesso em: 19 Jan. 2022.
 66. National Cancer Institute. NCI Dictionaries. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/sabizabulin>>. Acesso em: 19 Jan. 2022.
 67. National Library of Medicine (U.S.). Search VERU-111 OR sabizabulin. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=%28Prostatic+Neoplasms%2C+Castration-Resistant%29+AND+%28VERU-111+OR+sabizabulin%29&cntry=&state=&city=&dist=>>>. Acesso em: 04 Fev. 2022.
 68. National Library of Medicine (U.S.). (2021, June – 2024, August). Efficacy Evaluation of VERU-111 for mCRPC in Patients Who Have Failed at Least One Androgen Receptor Targeting Agent (VERACITY). Identifier NCT04844749. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04844749>>. Acesso em: 19 Jan. 2022.

69. Markowski MC, Eisenberger MA, Tutrone RF, Pieczonka CM, Getzenberg RH, Rodriguez D, et al. Clinical study of VERU-111, an oral cytoskeletal disruptor, in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who failed an androgen receptor targeting agent. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:6_suppl, 131-131.
70. Markowski MC, Tutrone RF, Eisenberger MA, Pieczonka CM, Getzenberg RH, Rodriguez D, K. et al. VERU-111, an oral cytoskeleton disruptor, to treat men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who failed an androgen receptor targeting agent. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15_suppl, 5056-5056.
71. Markowski MC, Eisenberger M, Pieczonka CM, Getzenberg RH, Rodriguez D, Barnette KG, Steiner MS, Saltzstein DR, Antonarakis ES, Tutrone R. 578MO - Phase Ib/II study of sabizabulin (VERU-111), an androgen receptor transport disruptor, in men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) who failed an androgen receptor targeting agent (ARTA). *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S626-S677. 10.1016/annonc/annonc702.
72. Forster S and Radpour R. Molecular Immunotherapy: Promising Approach to Treat Metastatic Colorectal Cancer by Targeting Resistant Cancer Cells or Cancer Stem Cells. *Front. Oncol.* 2020. 10:569017.
73. National Cancer Institute. NCI Dictionaries. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/autologous-dendritic-cell-vaccine-act2001>>. Acesso em: 25 Jan. 2022.
74. Trials Soto. Disponível em: <<https://sotio.com/news-publications/news/sotio-completes-enrollment-of-phase-iii-viable-study-in-late-stage-prostate-cancer>>. Acesso em: 25 Jan. 2022.
75. National Library of Medicine (U.S.). Search DCVAC. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=DCVAC%2FPCa&cntry=&state=&city=&dist=>>>. Acesso em: 04 Fev. 2022.
76. National Library of Medicine (U.S.). (2014, May – 2020, January). Phase III Study of DCVAC/PCa Added to Standard Chemotherapy for Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (VIABLE). Identifier NCT02111577. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02111577>>. Acesso em: 25 Jan. 2022.
77. Quinn DI, Sandler HM, Horvath LG, Goldkorn A, Eastham JA. The evolution of chemotherapy for the treatment of prostate cancer. *Ann Oncol.* 2017 Nov 1;28(11):2658-2669. doi: 10.1093/annonc/mdx348. PMID: 29045523.

APÊNDICE 1

1) Estratégia de busca no *clinicaltrials.gov*

Data: 23/11/2021

N= 70

Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant | Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Phase 3

2) Estratégia de busca no MEDLINE (via Pubmed)

Data: 23/11/2021

N= 192

(((((Castration-Resistant Prostat*[tiab] OR Androgen Insensitive Prostat*[tiab] OR Androgen Resistant Prostat*[tiab] OR Hormone Refractory Prostat*[tiab] OR Androgen-Independent Prostat*[tiab] OR Androgen-Insensitive Prostat*[tiab] OR Castration Resistant Prostat*[tiab] OR MCRPC[tiab]) AND (Metastatic*[tiab] OR Metastasis[tiab])) AND (Therapeutics[mh] OR Therap*[tiab] OR Treatment*[tiab] OR Drug*[tiab] OR Medicament*[tiab] OR Antineoplastic Agent*[tiab] OR Antineoplas*[tiab])) NOT Nonmetastatic[ti]) AND (Clinical Trial, Phase III[pt] OR Phase III Clinical Trial*[tiab]))

3) Estratégia de busca no EMBASE (via Periódicos Capes)

Data: 23/11/2021

N= 411

('metastatic castration resistant prostate cancer'/exp OR 'androgen-independent metastatic pc':ti,ab OR 'androgen-independent metastatic pca':ti,ab OR 'androgen-independent metastatic prostate cancer':ti,ab OR 'androgen-independent metastatic prostatic cancer':ti,ab OR 'androgen-insensitive metastatic pc':ti,ab OR 'androgen-insensitive metastatic pca':ti,ab OR 'androgen-insensitive metastatic prostate cancer':ti,ab OR 'androgen-insensitive metastatic prostatic cancer':ti,ab OR 'castrate-refractory metastatic pc':ti,ab OR 'castrate-refractory metastatic pca':ti,ab OR 'castrate-refractory metastatic prostate cancer':ti,ab OR 'castrate-refractory metastatic prostatic cancer':ti,ab OR 'castrate-resistant metastatic pc':ti,ab OR 'castrate-resistant metastatic pca':ti,ab OR 'castrate-resistant metastatic prostate cancer':ti,ab OR 'castrate-resistant metastatic prostatic cancer':ti,ab OR 'castration-refractory metastatic pc':ti,ab OR 'castration-refractory metastatic pca':ti,ab OR 'castration-refractory metastatic prostate cancer':ti,ab OR 'castration-refractory metastatic prostatic cancer':ti,ab OR 'castration-resistant metastatic pc':ti,ab OR 'castration-resistant metastatic pca':ti,ab OR 'castration-resistant metastatic prostate cancer':ti,ab OR 'castration-resistant metastatic prostatic cancer':ti,ab OR 'castration-resistant metastatic prostatic neoplasm':ti,ab OR 'hormone-refractory metastatic pc':ti,ab OR 'hormone-refractory metastatic pca':ti,ab OR 'hormone-refractory metastatic prostate cancer':ti,ab OR 'hormone-refractory metastatic prostatic cancer':ti,ab OR 'hormone-resistant metastatic pc':ti,ab OR 'hormone-resistant metastatic pca':ti,ab OR 'hormone-resistant metastatic prostate cancer':ti,ab OR 'hormone-resistant metastatic prostatic cancer':ti,ab OR 'metastatic androgen-independent pc':ti,ab OR 'metastatic androgen-independent pca':ti,ab OR 'metastatic androgen-independent prostate cancer':ti,ab OR 'metastatic androgen-independent prostatic cancer':ti,ab OR 'metastatic

androgen-insensitive prostate cancer':ti,ab OR 'metastatic androgen-insensitive prostatic cancer':ti,ab OR 'metastatic castrate-refractory pc':ti,ab OR 'metastatic castrate-refractory pca':ti,ab OR 'metastatic castrate-refractory prostate cancer':ti,ab OR 'metastatic castrate-refractory prostatic cancer':ti,ab OR 'metastatic castrate-resistant pc':ti,ab OR 'metastatic castrate-resistant pca':ti,ab OR 'metastatic castrate-resistant prostate cancer':ti,ab OR 'metastatic castrate-resistant prostatic cancer':ti,ab OR 'metastatic castration resistant prostate cancer':ti,ab OR 'metastatic castration-refractory pc':ti,ab OR 'metastatic castration-refractory pca':ti,ab OR 'metastatic castration-refractory prostate cancer':ti,ab OR 'metastatic castration-refractory prostatic cancer':ti,ab OR 'metastatic castration-resistant pc':ti,ab OR 'metastatic castration-resistant pca':ti,ab OR 'metastatic castration-resistant prostatic cancer':ti,ab OR 'metastatic castration-resistant prostatic neoplasm':ti,ab OR 'metastatic hormone-refractory pc':ti,ab OR 'metastatic hormone-refractory pca':ti,ab OR 'metastatic hormone-refractory prostate cancer':ti,ab OR 'metastatic hormone-refractory prostatic cancer':ti,ab OR 'metastatic hormone-resistant pc':ti,ab OR 'metastatic hormone-resistant pca':ti,ab OR 'metastatic hormone-resistant prostate cancer':ti,ab OR 'metastatic hormone-resistant prostatic cancer':ti,ab) AND ('therapy'/exp OR 'therapeutics':ti,ab OR 'therapy':ti,ab OR treatment*:ti,ab OR 'drug'/exp OR 'drug':ti,ab OR 'drugs':ti,ab OR 'medicament':ti,ab OR 'antineoplastic agent'/exp OR 'antineoplastic agent':ti,ab OR 'antineoplastic agents':ti,ab OR 'antineoplastic drug':ti,ab OR 'antineoplastics':ti,ab) AND ('phase 3 clinical trial'/mj OR 'clinical trial, phase 3':ti,ab OR 'phase 3 clinical study':ti,ab OR 'phase 3 clinical trial':ti,ab OR 'phase 3 study':ti,ab OR 'phase 3 trial':ti,ab OR 'phase iii clinical study':ti,ab OR 'phase iii clinical trial':ti,ab OR 'phase iii study':ti,ab OR 'phase iii trial':ti,ab OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/mj OR 'clinical trials, phase iii':ti,ab OR 'clinical trials, phase iii as topic':ti,ab OR 'phase 3 clinical trial (topic)':ti,ab OR 'phase iii clinical trials':ti,ab OR 'phase iii clinical trials as topic':ti,ab) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

4) Estratégia de busca no BVS/LILACS

Data: 23/11/2021

N= 16

((Castration-Resistant Prostat* OR Androgen Insensitive Prostat* OR Androgen Resistant Prostat* OR Hormone Refractory Prostat* OR Androgen-Independent Prostat* OR Androgen-Insensitive Prostat* OR Castration Resistant Prostat* OR MCRPC OR "Câncer de Próstata Resistente à Castração" OR "Câncer de Próstata Resistente a la Castración") AND (Metastatic* OR Metastas*)) AND (Therapeutics OR Therap* OR Treatment* OR Drug* OR Medicament* OR Antineoplastic Agent* OR Antineoplas* OR Terapia* OR Tratamento* OR Droga* OR Terapeutica*) AND (db:("LILACS"))

5) Estratégia de busca no Cortellis

Data: 07/12/2021

N= 22

"metastatic castration resistant prostate cancer"; Development Status - Phase filter: Phase III e Phase II/III; Condition filter: Cancer, prostate (castration-resistant), metastatic