

Nota Técnica 18217

Data de criação: 22/09/2020 08:54:47

Data de conclusão: 22/09/2020 09:00:27

Paciente

Idade:

69 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Bagé/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

1ª Vara Federal de Bagé

Diagnóstico

Diagnóstico:

Neoplasia maligna da próstata.

CID:

C61 - Neoplasia maligna da próstata

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Exame laboratorial e laudo médico. Mais precisamente, PSA de 20/03/2018 superior a 1.000 ng/mL.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

CABAZITAXEL

Via de administração:

ENDOVENOSA

Posologia:

Cabazitaxel 38 mg endovenoso. É necessário 01 caixa do medicamento a cada 21 dias. A

caixa do medicamento contém 01 frasco - ampola com 1,5 de solução injetável + 01 frasco ampola de diluente.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Sim

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

CABAZITAXEL

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Não há opções disponíveis no SUS.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Sim, existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

CABAZITAXEL

Laboratório:

DR. REDDYS FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA

Marca Comercial:

-

Apresentação:

CABAZITAXEL 60 MG SOL INJ CT FR AMP VD TRANS X 1,5ML + DIL FR AMP VD TRANS X

4,5 ML

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

9.806,83

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

CABAZITAXEL

Dose Diária Recomendada:

VER POSOLOGIA*

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

CABAZITAXEL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O cabazitaxel é um medicamento antineoplásico que pertence à classe dos taxanos, classe que também engloba o paclitaxel e o docetaxel (7). O mecanismo de ação dos taxanos baseia-se na inibição da divisão celular, acarretando em morte celular (8). Dentre os taxanos, o cabazitaxel exibe atividade citotóxica mais ampla e maior potência quando comparado ao docetaxel (9).

O primeiro estudo randomizado, de fase 3, a avaliar a eficácia de cabazitaxel denomina-se TROPIC (NCT00417079) (7,10,11). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, de fase 3, aberto, multicêntrico e internacional que incluiu participantes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata metastático refratários a terapia de privação hormonal e previamente manejados com um regime contendo docetaxel. Os participantes foram randomizados (1:1) em dois grupos: mitoxantrona+prednisona (n=377) e cabazitaxel+prednisona (n=378). A mitoxantrona foi escolhida para o braço comparador por exibir impactos positivos na qualidade de vida do paciente, como alívio da dor (13), embora não prolongue sobrevida global (14) - segundo a indústria responsável pelo estudo, a mitoxantrona seria um equivalente a oferecer cuidados paliativos ao paciente (15). Depois da mediana de seguimento de 20,5 meses, cabazitaxel aumentou sobrevida global quando comparado à

mitoxantrona (15,1 meses vs. 12,7 meses; HR=0,70, IC95% 0,59-0,83; P<0,0001). Paralelamente, o cabazitaxel foi responsável por maior frequência de eventos adversos. Os eventos adversos mais comuns, de intensidade moderada à grave, foram neutropenia (82% vs. 58%) e diarreia (6% vs. <1%). Ainda sobre a toxicidade do cabazitaxel, relatório de dados globais indicou que eventos adversos moderados a graves ocorreram em, pelo menos, 43% dos pacientes (16).

Vale constar que cabazitaxel foi o primeiro quimioterápico a prolongar sobrevida global em pacientes previamente manejados com docetaxel - ou seja, seu advento foi anterior a tecnologias mais recentes, como abiraterona (6) e enzalutamida (17,18). Até o momento, não estão disponíveis ensaios clínicos randomizados comparando cabazitaxel com abiraterona ou com enzalutamida (15); contudo, metanálise de ensaios clínicos randomizados sugeriu que tanto cabazitaxel quanto abiraterona e enzalutamida prolongam sobrevida global (19).

A situação do caso em tela, entretanto, difere da avaliada no ensaio clínico randomizado TROPIC dado que cabazitaxel foi prescrito mediante progressão da doença em uso de docetaxel (2017-2018), mas também de abiraterona (2018-2019), mitoxantrona (2019-2020) e, mais recentemente, vinorelbine (2020-2020). Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados acerca do uso de cabazitaxel nesse contexto específico. Análise retrospectiva de casos sugeriu que a utilização de cabazitaxel depois da abiraterona é equivalente, no que tange ao impacto em sobrevida global, ao uso em sequência de abiraterona e, após, cabazitaxel (20). Constatou-se, porém, que ambos agentes apresentaram menor eficácia quando utilizados posteriormente a maior número de quimioterápicos.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Trata-se de uma decisão complexa, especialmente porque consiste em um tratamento de "final de vida", cuja alternativa são cuidados paliativos. Há quatro principais justificativas para o parecer desfavorável: (1) não foram encontrados estudos, com alta qualidade metodológica, que embasam a prescrição da cabazitaxel como terceira ou quarta linha de tratamento de câncer de próstata metastático; (2) em situações com melhor prognóstico do que o presente caso, ensaio clínico randomizado evidenciou ganho marginal em sobrevida global (cerca de dois meses); (3) há importante chance de ocorrência de adversos moderados a graves; e (4) o cabazitaxel apresenta um custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável.

Há evidências científicas?

Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não

Referências bibliográficas:

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. [Internet]. [citado 14 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
2. Jonathan L Wright. Prostate cancer in older men. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2019;
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. 2015 [citado 11 de abril de 2020]; Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/DDT_Adenocarcinomadeprostata_CP.pdf
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata [Internet]. 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_AdenocarcinomadeProstata_.pdf
6. CONITEC. Abiraterona para câncer de próstata metastático resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia [Internet]. 2019 [citado 12 de abril de 2020]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Abiraterona_Adenocarcinoma_464_2019.pdf
7. Oudard S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol.* 2011;7(4):497–506.
8. Tamura RE, Lana MG, Costanzi-Strauss E, Strauss BE. Combination of cabazitaxel and p53 gene therapy abolishes prostate carcinoma tumor growth. *Gene Ther.* 2020;27(1):15–26.
9. Bissery M. Preclinical evaluation of new taxoids. *Curr Pharm Des.* 2001;7(13):1251.
10. Oudard S, De Bono J, Özgüroglu M, Hansen S, Machiels J, Kocak I, et al. Impact of cabazitaxel (Cbz)+ prednisone (P; CbzP) on overall survival (OS) at 2 yrs and in patients (pts) with aggressive disease: post-hoc analyses of TROPIC trial. *Ann Oncol.* 2012;23:ix307–8.
11. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet.* 2010;376(9747):1147–54.
12. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Glossary [Internet]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/glossary>
13. Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, Neville AJ. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol.* 1999;17(6):1654–63.
14. Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol.* 2002;168(6):2439–43.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Cabazitaxel for hormone-relapsed metastatic prostate cancer treated with docetaxel [Internet]. 2016. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta391>
16. Malik ZI, Di Lorenzo G, Basaran M, Ardavanis A, Parente P, de Schultz W, et al. Interim safety analysis of a compassionate-use program (CUP) and early-access program (EAP) providing cabazitaxel (Cbz) plus prednisone (P) to patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel. 2013;
17. Davies RS, Smith C, Lester JF. Third-line enzalutamide following docetaxel and Abiraterone in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Anticancer Res.* 2016;36(4):1799–803.
18. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187–97.
19. Perletti G, Monti E, Marras E, Cleves A, Magri V, Trinchieri A, et al. Efficacy and safety of

[second-line agents for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. A systematic review and meta-analysis. Arch Ital Urol E Androl. 2015;121-9.](#)
20. [Wissing MD, Coenen JL, Van Den Berg P, Westgeest HM, van den Eertwegh AJ, van Oort IM, et al. CAST: a retrospective analysis of cabazitaxel and abiraterone acetate sequential treatment in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel. Int J Cancer. 2015;136\(6\):E760-72.](#)
21. [Pereira M, Bahmdouni L, Pepe C, Teich V. PCN86 Cost-Effectiveness Analysis of Abiraterone for the Treatment of Advanced Prostate Cancer Under the Brazilian Private Health Care System. Value Health. 2012;15\(7\):A424-5.](#)
22. [Flannery K, Drea E, Hudspeth L, Corman S, Gao X, Xue M, et al. Budgetary impact of cabazitaxel use after docetaxel treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. J Manag Care Spec Pharm. 2017;23\(4\):416-26.](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta documentos e laudo médico que informa tratar-se de um paciente de 68 anos de idade com diagnóstico de neoplasia maligna de próstata, em abril de 2016, com presença de metástases ósseas. Realizou tratamentos prévios com leuprorrelina (2016-2017 e 2018-2019), docetaxel (2017-2018), abiraterona (2018-2019), mitoxantrona (2019-2020) e vinorelbina (2020-2020), suspensos por progressão da doença.

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de próstata é o mais comum entre homens (1). Em 2020, estima-se que ocorrerão 65.840 novos casos (ou seja, 30% do total de neoplasias em homens) e 15.391 óbitos relacionados ao tumor. A maioria dos casos é diagnosticado e tratado enquanto a doença está localizada à próstata; contudo, alguns pacientes apresentarão metástases à distância (2). De fato, o diagnóstico de câncer de próstata localizado ocorre aos 66 anos de idade em média e o diagnóstico de câncer de próstata metastático dá-se em pacientes mais idosos, culminando com elevada mortalidade em maiores de 80 anos. Pacientes com câncer de próstata metastático apresentam sobrevida estimada entre 24 e 48 meses depois do diagnóstico (3). Metástases ósseas representam 90% do total de metástases e acarretam importante impacto na qualidade de vida, causando dor e aumentando o risco de fraturas e compressão de medula óssea.

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Adenocarcinoma de Próstata, elaboradas pelo Ministério da Saúde em 2016, opções terapêuticas para pacientes com câncer de próstata metastático englobam a terapia de privação hormonal (TPH) associada ao bloqueio hormonal cirúrgico (4,5). Embora a TPH apresente resultados iniciais satisfatórios, trata-se de uma medida paliativa (6). Em pacientes refratários a esses tratamentos e sintomáticos, as DDT recomendam quimioterapia paliativa com docetaxel associado à prednisona (4) - já utilizada pelo caso em tela. Aos pacientes cuja doença progride em uso de docetaxel, as DDT discorrem sobre alternativas terapêuticas (cabazitaxel associado a prednisona, mitoxantrona, cetozonazol, abiraterona, enzalutamida, bisfosfonatos e denosumabe) sem recomendações específicas.