

Nota Técnica 54709

Data de conclusão: 17/11/2021 23:30:23

Paciente

Idade: 73 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santa Rosa/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santa Rosa

Tecnologia 54709

CID: C61 - Neoplasia maligna da próstata

Diagnóstico: Neoplasia maligna da próstata

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ACETATO DE ABIRATERONA

Via de administração: VO

Posologia: abiraterona 250mg tomar 4 comprimidos por dia por tempo indeterminado até progressão da doença.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não sabe

O medicamento está inserido no SUS? Não sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ACETATO DE ABIRATERONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: A abiraterona age inibindo a síntese de andrógenos e de corticosteróides nas adrenais por meio da inibição seletiva, potente e irreversível da enzima 17 alfa-hidroxilase (CYP17) [\(6\)](#). Tendo em vista que o câncer de próstata tem seu crescimento dependente de estímulo hormonal, a abiraterona apresenta atividade antitumoral [\(6–8\)](#).

No cenário clínico de câncer de próstata metastático sem quimioterapia prévia, os estudos LATITUDE [\(9\)](#) e STAMPEDE [\(10\)](#) avaliaram o uso de abiraterona associada a terapia de privação hormonal (TPH) versus TPH isoladamente; ainda, o estudo COU-AA-302 [\(11\)](#) avaliou o uso de abiraterona associado a prednisona versus prednisona isolada em pacientes resistentes à TPH.

O ensaio clínico randomizado (ECR) COU-AA-302 é um estudo de fase 3, duplo-cego, multicêntrico, internacional, que incluiu 1.088 pacientes com diagnóstico de câncer de próstata não expostos à quimioterapia prévia e ditos resistentes à TPH [\(11\)](#). Em função dos efeitos adversos importantes da abiraterona, apenas pacientes com boa capacidade funcional foram incluídos: ECOG Performance Status 0 e 1. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: abiraterona+prednisona (n=546) e placebo+prednisona (n=542). Depois do seguimento médio de mais de quatro anos, 96% dos pacientes faleceram. A sobrevida global mediana foi mais longa no grupo manejado com abiraterona do que no grupo que fez uso de placebo (34,7 meses vs. 30,3 meses; RR=0,81, IC95% 0,70-0,93; P=0,0033). A utilização de abiraterona foi associada a maior frequência de efeitos adversos moderados a graves e, consequentemente, a descontinuação do tratamento (7% vs. 4%). Entre eles, destacam-se distúrbios cardíacos (8% vs. 4%) e hipertensão (5% vs. 3%).

No ECR STAMPEDE, estudo de fase 2 e 3, multicêntrico e aberto, foi avaliada a combinação de abiraterona e prednisolona com terapia de privação hormonal (TPH) em pacientes com diagnóstico de carcinoma de próstata avançado ou metastático [\(10\)](#). Os participantes foram randomizados em dois grupos: abiraterona+prednisolona+TPH (n=960) e TPH (n=957). Foram incluídos exclusivamente pacientes com boa reserva funcional (ECOG 0-2) e somente metade dos casos apresentava metástases no diagnóstico. A combinação abiraterona+prednisolona+TPH prolongou sobrevida global de forma que, em 3 anos, 83% dos pacientes utilizando a combinação de abiraterona+prednisolona+TPH estavam vivos, em

comparação com 76% dos pacientes em uso de TPH (RR para morte=0,63, IC95% 0,52-0,76; $P<0,001$). Em contrapartida, pacientes utilizando a combinação abiraterona+prednisolona+TPH reportaram eventos adversos moderados a graves com maior frequência (47% vs. 33%). Hipertensão, leve aumento dos níveis de aminotransferases e distúrbios respiratórios foram os principais eventos adversos associados à combinação abiraterona+prednisolona+TPH.

Já o estudo LATITUDE, ECR de fase 3, duplo cego, controlado por placebo, randomizou 1.199 pacientes para receber THP+abiraterona+prednisona, ou TPH+placebos (9). Após um acompanhamento médio de 30,4 meses, em uma análise intermediária planejada (após 406 óbitos), a sobrevida global mediana foi significativamente maior no grupo da abiraterona do que no grupo do placebo (não atingido vs. 34,7 meses) (razão de risco para morte, 0,62, IC95%, 0,51 a 0,76; $P<0,001$). A sobrevida livre de progressão radiográfica foi de 33,0 meses no grupo da abiraterona e 14,8 meses no grupo do placebo (razão de risco para progressão da doença ou morte, 0,47, IC95% 0,39 a 0,55; $P<0,001$).

Nesse cenário clínico, não estão disponíveis ECRs (comparação direta) de abiraterona versus docetaxel, opção atualmente disponível no SUS. Está disponível revisão sistemática seguida de metanálise em rede que avaliou ECRs de fase 3 acerca da combinação de abiraterona ou de docetaxel com TPH (12). A partir de 591 referências, foram selecionados cinco ECRs (estudos GETUG-AFU 15 (13), CHAARTED (14) e STAMPEDE-2016 (15) avaliando docetaxel, e os estudos LATITUDE e STAMPEDE-2017, previamente citados, avaliando abiraterona). Ao todo 6.067 pacientes foram incluídos na análise. Dentre eles, 1.181 receberam a combinação docetaxel+TPH, 1.557 fizeram uso de abiraterona+TPH e 3.329 utilizaram apenas THP. A comparação indireta dos grupos docetaxel-TPH e abiraterona-TPH não demonstrou benefício estatisticamente significativo em sobrevida global (OR=0,84, IC95% 0,67–1,06).

Estudos recentes destacam a associação entre abiraterona e eventos cardíacos importantes, como falência cardíaca e taquiarritmias (16). A vigilância farmacêutica francesa divulgou que falência cardíaca e taquiarritmias ocorreram mais rapidamente em pacientes utilizando abiraterona quando comparado a outras terapias de deprivação androgênica: $5,2\pm0,8$ meses e $4,5\pm0,6$ meses vs. $13,3\pm3,2$ meses e $9,2\pm1,1$ meses respectivamente ($P<0,05$ em ambas comparações) (16,17). Achados similares foram encontrados pela vigilância farmacêutica europeia: entre janeiro de 2013 e janeiro de 2019, foram reportados 13.562 efeitos adversos decorrentes do uso de abiraterona, dentre eles, 90% foram considerados graves e 14%, fatais (16). Novamente, na questão de segurança, não estão disponíveis comparações diretas entre abiraterona e docetaxel. A metanálise com comparação indireta, previamente citada, buscou realizar comparação das chances de toxicidade relacionada ao tratamento, medida por eventos adversos de grau 3-5, de cada regime terapêutico. No entanto, os autores descrevem que os eventos foram relatados de forma diversa entre os estudos, e que havia diferenças substanciais nas taxas de eventos adversos dentro do mesmo braço de tratamento entre os estudos, e portanto foi definido que seria inadequado realizar uma metanálise desses dados. A

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: ZOSTIDE, MATIZ, ACETATO DE ABIRATERONA, VENOMY, ABBA, BALEFIO, RARIJA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ACETATO DE ABIRATERONA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 5.456,99

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ACETATO DE ABIRATERONA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ACETATO DE ABIRATERONA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A abiraterona age inibindo a síntese de andrógenos e de corticosteróides nas adrenais por meio da inibição seletiva, potente e irreversível da enzima 17 alfa-hidroxilase (CYP17) [\(6\)](#). Tendo em vista que o câncer de próstata tem seu crescimento dependente de estímulo hormonal, a abiraterona apresenta atividade antitumoral [\(6–8\)](#).

No cenário clínico de câncer de próstata metastático sem quimioterapia prévia, os estudos LATITUDE [\(9\)](#) e STAMPEDE [\(10\)](#) avaliaram o uso de abiraterona associada a terapia de privação hormonal (TPH) versus TPH isoladamente; ainda, o estudo COU-AA-302 [\(11\)](#) avaliou o uso de abiraterona associado a prednisona versus prednisona isolada em pacientes resistentes à TPH.

O ensaio clínico randomizado (ECR) COU-AA-302 é um estudo de fase 3, duplo-cego, multicêntrico, internacional, que incluiu 1.088 pacientes com diagnóstico de câncer de próstata não expostos à quimioterapia prévia e ditos resistentes à TPH [\(11\)](#). Em função dos efeitos adversos importantes da abiraterona, apenas pacientes com boa capacidade funcional foram incluídos: ECOG Performance Status 0 e 1. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: abiraterona+prednisona (n=546) e placebo+prednisona (n=542). Depois do seguimento médio de mais de quatro anos, 96% dos pacientes faleceram. A sobrevida global mediana foi mais longa no grupo manejado com abiraterona do que no grupo que fez uso de placebo (34,7 meses vs. 30,3 meses; RR=0,81, IC95% 0,70-0,93; P=0,0033). A utilização de abiraterona foi associada a maior frequência de efeitos adversos moderados a graves e, consequentemente, a descontinuação do tratamento (7% vs. 4%). Entre eles, destacam-se distúrbios cardíacos (8% vs. 4%) e hipertensão (5% vs. 3%).

No ECR STAMPEDE, estudo de fase 2 e 3, multicêntrico e aberto, foi avaliada a combinação

de abiraterona e prednisolona com terapia de privação hormonal (TPH) em pacientes com diagnóstico de carcinoma de próstata avançado ou metastático (10). Os participantes foram randomizados em dois grupos: abiraterona+prednisolona+TPH (n=960) e TPH (n=957). Foram incluídos exclusivamente pacientes com boa reserva funcional (ECOG 0-2) e somente metade dos casos apresentava metástases no diagnóstico. A combinação abiraterona+prednisolona+TPH prolongou sobrevida global de forma que, em 3 anos, 83% dos pacientes utilizando a combinação de abiraterona+prednisolona+TPH estavam vivos, em comparação com 76% dos pacientes em uso de TPH (RR para morte=0,63, IC95% 0,52-0,76; P<0,001). Em contrapartida, pacientes utilizando a combinação abiraterona+prednisolona+TPH reportaram eventos adversos moderados a graves com maior frequência (47% vs. 33%). Hipertensão, leve aumento dos níveis de aminotransferases e distúrbios respiratórios foram os principais eventos adversos associados à combinação abiraterona+prednisolona+TPH.

Já o estudo LATITUDE, ECR de fase 3, duplo cego, controlado por placebo, randomizou 1.199 pacientes para receber THP+abiraterona+prednisona, ou TPH+placebos (9). Após um acompanhamento médio de 30,4 meses, em uma análise intermediária planejada (após 406 óbitos), a sobrevida global mediana foi significativamente maior no grupo da abiraterona do que no grupo do placebo (não atingido vs. 34,7 meses) (razão de risco para morte, 0,62, IC95%, 0,51 a 0,76; P<0,001). A sobrevida livre de progressão radiográfica foi de 33,0 meses no grupo da abiraterona e 14,8 meses no grupo do placebo (razão de risco para progressão da doença ou morte, 0,47, IC95% 0,39 a 0,55; P<0,001).

Nesse cenário clínico, não estão disponíveis ECRs (comparação direta) de abiraterona versus docetaxel, opção atualmente disponível no SUS. Está disponível revisão sistemática seguida de metanálise em rede que avaliou ECRs de fase 3 acerca da combinação de abiraterona ou de docetaxel com TPH (12). A partir de 591 referências, foram selecionados cinco ECRs (estudos GETUG-AFU 15 (13), CHAARTED (14) e STAMPEDE-2016 (15) avaliando docetaxel, e os estudos LATITUDE e STAMPEDE-2017, previamente citados, avaliando abiraterona). Ao todo 6.067 pacientes foram incluídos na análise. Dentre eles, 1.181 receberam a combinação docetaxel+TPH, 1.557 fizeram uso de abiraterona+TPH e 3.329 utilizaram apenas THP. A comparação indireta dos grupos docetaxel-TPH e abiraterona-TPH não demonstrou benefício estatisticamente significativo em sobrevida global (OR=0,84, IC95% 0,67–1,06).

Estudos recentes destacam a associação entre abiraterona e eventos cardíacos importantes, como falência cardíaca e taquiarritmias (16). A vigilância farmacêutica francesa divulgou que falência cardíaca e taquiarritmias ocorreram mais rapidamente em pacientes utilizando abiraterona quando comparado a outras terapias de deprivação androgênica: 5,2±0,8 meses e 4,5±0,6 meses vs. 13,3±3,2 meses e 9,2±1,1 meses respectivamente (P<0,05 em ambas comparações) (16,17). Achados similares foram encontrados pela vigilância farmacêutica europeia: entre janeiro de 2013 e janeiro de 2019, foram reportados 13.562 efeitos adversos decorrentes do uso de abiraterona, dentre eles, 90% foram considerados graves e 14%, fatais (16). Novamente, na questão de segurança, não estão disponíveis comparações diretas entre abiraterona e docetaxel. A metanálise com comparação indireta, previamente citada, buscou realizar comparação das chances de toxicidade relacionada ao tratamento, medida por eventos adversos de grau 3-5, de cada regime terapêutico. No entanto, os autores descrevem que os eventos foram relatados de forma diversa entre os estudos, e que havia diferenças substanciais nas taxas de eventos adversos dentro do mesmo braço de tratamento entre os estudos, e portanto foi definido que seria inadequado realizar uma metanálise desses dados.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Aumento da sobrevida livre de progressão em relação ao placebo, porém sem aparentemente benefício em relação a terapia disponível no SUS (docetaxel).

Conclusão

Tecnologia: ACETATO DE ABIRATERONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Para o caso em tela, há alternativa disponível pelo SUS e recomendada nas DDT (quimioterapia com docetaxel), cujo benefício clínico foi evidenciado em ensaios clínicos de elevado grau de evidência (14,15,21). Além de não existir evidência de superioridade, em desfechos duros, da opção pleiteada (abiraterona) quando comparada à opção disponível no SUS, a quimioterapia paliativa com docetaxel mostrou-se, em estudo adequado à realidade brasileira, custo-efetiva (14), e o mesmo não foi demonstrado para a abiraterona, aprovada pela CONITEC para uso apenas após tratamento com docetaxel.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: [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. 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

6. De Bono J, Attard G, Reid A, Parker C, Dowsett M, Mollife R, et al. Anti-tumor activity of abiraterone acetate (AA), a CYP17 inhibitor of androgen synthesis, in chemotherapy naïve and docetaxel pre-treated castration resistant prostate cancer (CRPC). J Clin Oncol. 2008;26(15 suppl):5005–5005.

7. Attard G, Reid A, Yap T. Re: Phase I Clinical Trial of a Selective Inhibitor of CYP17, Abiraterone Acetate, Confirms that Castration-Resistant Prostate Cancer Commonly Remains Hormone Driven. J Clin Oncol. 2008;26:4563–71.

8. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011;364(21):1995–2005.

9. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2017;377(4):352–60.

10. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med. 2017;377(4):338–51.

11. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):152–60.
12. Wallis CJ, Klaassen Z, Bhindi B, Goldberg H, Chandrasekar T, Farrell AM, et al. Comparison of abiraterone acetate and docetaxel with androgen deprivation therapy in high-risk and metastatic hormone-naïve prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol.* 2018;73(6):834–44.
13. Gravis G, Boher J-M, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol.* 2016;70(2):256–62.
14. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737–46.
15. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet.* 2016;387(10024):1163–77.
16. Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Pariente A, Shaffer CM, Malouf GG, Dureau P, et al. Heart failure and atrial tachyarrhythmia on abiraterone: A pharmacovigilance study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2020;113(1):9–21.
17. De Nunzio C, Lombardo R, Tema G, Voglino O, Sica A, Baldassarri V, et al. Adverse events related to abiraterone and enzalutamide treatment: analysis of the EudraVigilance database and meta-analysis of registrational phase III studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;1–8.
18. Tan PS, Simko S, Barreto CMN, Gutierrez B de S, Giglio A del. Análise de custo-efetividade da adição de abiraterona ou quimioterapia ao tratamento do câncer de próstata metastático hormônio-sensível. *Einstein São Paulo.* 2019;17(2).
19. Norum J, Nieder C. Treatments for metastatic prostate cancer (mPC): a review of costing evidence. *Pharmacoeconomics.* 2017;35(12):1223–36.
20. National Institute for Health and Care Excellence. Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel containing regimen [Internet]. 2016 [citado 15 de abril de 2020]. Report No.: 259. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta259>
21. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1080.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médica oncologista clínica (Evento 1, ATESTMED7, Página 1), o caso em tela, com 71 anos de idade, possui diagnóstico de adenocarcinoma de próstata metastático. Foi submetido à cirurgia de próstata (prostatectomia radical) em novembro de 2016, seguida por radioterapia adjuvante. Ao término da radioterapia, verificou-se recidiva da doença. Fez uso, então, de terapia de privação hormonal (TPH) por

meio do medicamento bicalutamida. Em agosto de 2020, verificou-se nova recidiva da doença, com presença de metástases pulmonares. Passou a realizar TPH com o fármaco leuprorrelina. Atualmente, segue em tratamento com leuprorrelina e pleiteia o medicamento abiraterona como tratamento quimioterápico paliativo de primeira linha.

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de próstata é o mais comum entre homens [\(1\)](#). A maioria dos casos é diagnosticado e tratado enquanto a doença está localizada à próstata; contudo, alguns pacientes apresentarão metástases [\(2\)](#). 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 após 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 (castração) [\(4\)](#). Embora a TPH apresente resultados iniciais satisfatórios, trata-se de uma medida paliativa. Em pacientes refratários a esses tratamentos e sintomáticos, as DDT recomendam quimioterapia paliativa com docetaxel associado à prednisona. Aos pacientes cuja doença progride em uso de docetaxel, as DDT do Adenocarcinoma de Próstata discorrem sobre alternativas terapêuticas (cabazitaxel associado a prednisona, mitoxantrona, cetozonazol, abiraterona, enzalutamida, bisfosfonatos e denosumabe) sem recomendações específicas.