Nota Técnica 65766

Data de conclusão: 22/02/2022 17:23:17

Paciente

Idade: 85 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 65766

CID: C61 - Neoplasia maligna da próstata

Diagnóstico: Neoplasia maligna da próstata

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo anátomo-patológico e laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: APALUTAMIDA

Via de administração: VO

Posologia: apalutamida 60mg uso contínuo. Tomar 4 comprimidos VO, 1x ao dia - contínuo, até toxicidade inaceitável ou 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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: APALUTAMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para o caso em questão, a opção seria manutenção do uso de análogo de LHRH até que fosse indicado início de tratamento para doença metastática.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: APALUTAMIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 9.624,20

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: APALUTAMIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: APALUTAMIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A apalutamida é um inibidor competitivo do receptor de androgênio (RA), administrado por via oral, que se liga diretamente ao domínio de ligação do ligante do RA. Essa inibição resulta na diminuição da proliferação de células tumorais e aumento da apoptose (morte celular), levando a uma diminuição no volume do tumor (6).

O fármaco em questão foi avaliado, no contexto de câncer de próstata não metastático resistente à castração, no ensaio clínico randomizado denominado SPARTAN, de fase III, duplo-cego. Esse estudo incluiu 1.207 pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração, com boa capacidade funcional (ECOG 0 ou 1), randomizados em dois grupos: apalutamida 240 mg/dia (n=806) ou placebo (n=401). Todos os pacientes mantiveram o uso de ADT. De acordo com os resultados, a mediana da sobrevida livre de metástases foi de 40,5 meses no grupo apalutamida em comparação com 16,2 meses no grupo placebo (HR 0,28; IC95%, 0,23-0,35; P <0,001); e o tempo para progressão sintomática também foi significativamente maior no grupo apalutamida (HR 0,45; IC 95%, 0,32 a 0,63; P <0,001). Quanto à segurança, a taxa de eventos adversos (EA) que levaram à descontinuação no estudo foi de 10,6% no grupo apalutamida e de 7,0% no grupo placebo. Os seguintes EA, considerados pelos investigadores como relacionados ao tratamento fornecido pelo estudo, foram mais frequentes no grupo apalutamida: fadiga (30,4% vs. 21,1%), erupção cutânea (23,8% vs. 5,5%), quedas (15,6% vs. 9,0%), fraturas (11,7% vs. 6,5%), hipotireoidismo (8,1% vs. 2,0%) e convulsão (0,2% vs. 0%) (7).

Small e colaboradores apresentaram dados de atualização do estudo SPARTAN, referentes à segurança e à eficácia da apalutamida. A combinação apalutamida e ADT se associou a uma redução de 25% no risco de morte (HR 0,75; IC95% 0,59-0,96; P=0,0197) (8). A sobrevida global mediana com a combinação apalutamida e ADT foi de 73,9 meses, enquanto que com a combinação placebo e ADT, foi de 59,9 meses (HR 0,78, IC 95% 0,64 a 0,96; P=0,016) (9). A segurança da apalutamida foi consistente com dados previamente publicados (9).

Como limitações do estudo SPARTAN, salienta-se que houve crossover (pessoas randomizadas para placebo mais ADT cruzaram para o grupo apalutamida mais ADT); e que pode haver confundimento residual por co-intervenção (pacientes de ambos os grupos receberam, após progressão, outras drogas, tais como acetato de abiraterona e enzalutamida).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de metástase, aumento da sobrevida livre de progressão e aumento da sobrevida global.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: APALUTAMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Os estudos de eficácia e segurança da utilização de apalutamida como terapia sistêmica, em pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração, demonstram benefício clinicamente relevante da tecnologia pleiteada. O presente parecer considera, no entanto, que o paciente em questão não se enquadra nos critérios de inclusão do estudo SPARTAN, que embasa o uso de apalutamida, pelos seguintes motivos: não se dispõe de cintilografia óssea atualizada, exame indispensável para a exclusão de metástases ósseas em pacientes com câncer de próstata resistente à castração (12); o paciente tem nódulos pulmonares de surgimento presumivelmente recente, conforme mencionado no item 4.9 desta Nota Técnica, achado que, analisado à luz do presente caso (câncer de próstata resistente à castração, com PSA de 20,21 em junho/2021 e com tempo de duplicação de PSA de 1,9 mês), é alarmante, no sentido de que pode representar doença metastática. Ademais, salienta-se que a apalutamida tem alto custo; que o uso de apalutamida, no cenário de câncer de próstata não metastático resistente à castração, ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; e que, quando avaliada por agências regulatórias do Canadá e do Reino Unido (países de renda mais alta que o Brasil), a apalutamida foi considerada como com Razão de Custo-Efetividade Incremental além da disposição a pagar dos sistemas públicos de saúde desses países. Pode-se inferir, portanto, que o custo do tratamento pleiteado está além de um limiar de custo-efetividade razoável para um país de média renda, como o Brasil.

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) [homepage na internet]. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. [acesso em 15 de setembro 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. Haese A, Becker C, Noldus J et al. Human glandular kalikrein 2: a potential serum marker for predicting the organ confined versus nonorgan confined growth of prostate cancer. J Urol. 2000;163(5):1491-97.

4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. 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.

5. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_AdenocarcinomadeProstata_.pdf

6. UpToDate. Apalutamide: Drug information. Disponivel em: https://www.uptodate.com/contents/apalutamide-drug-information?search=apalutamida&source=panel_search_result&selectedTitle=1~16&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F51115171

7. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med. 2018; 378:1408.

8. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Annals of Oncology 0: 1–8, 2019.

9. Smith MR, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol (2020), https:// doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.011.

10. CADTH Canadian pan-Canadian Oncology Drug Review. Erleada for Castrate Resistant Prostate Cancer. 2018. Disponível em:https://www.cadth.ca/erleada-castrate-resistant-prostate-cancer-details

11. National Institute For Health And Care Excellence. Apalutamide for treating prostate cancer [ID1534]. In development [GID-TA10423] - Appraisal consultation document - Apalutamide with androgen deprivation therapy for treating prostate cancer. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10423/documents

12. UpToDate. Overview of the treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC). Disponivel em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-castration-resistant-prostate-cancer-crpc?search=apalutamide&source=search_result&selectedTitle=2~16&usage_type=default&display_rank=1#H353469448

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, o caso em tela possui diagnóstico de adenocarcinoma de próstata desde abril de 2017. Por isso, recebeu tratamento com radioterapia, de janeiro a março de 2018, e com terapia de deprivação de androgênio (análogo de LHRH) de junho de 2017 a abril de 2020. Em setembro de 2020, houve recidiva bioquímica (detectada pela elevação do exame laboratorial PSA). Realizou-se, então, alterações na terapia de deprivação de androgênio com bicalutamida, utilizada de outubro a novembro de 2020, seguida por análogo de LHRH de outubro de 2020 até a atualidade. A despeito do tratamento, no contexto de recidiva bioquímica, houve aumento progressivo do PSA, o que caracteriza a neoplasia de próstata em questão como resistente à castração. Com base nos valores de PSA mais recentes fornecidos pela equipe médica (9,89, em abril de 2021; 15,52, em maio de 2021; e 20,21, em junho de 2021), o tempo de duplicação do PSA (doubling time) é de 1,9 mês. Exames de imagem de junho de 2021 (tomografias de abdômen e tórax) não evidenciaram lesões metastáticas inequívocas. Contudo, salienta-se que a tomografia de tórax de junho de 2021 evidenciou presença de pequenos nódulos nos pulmões, o maior com 0,4 cm e localizado no segmento superior do lobo inferior esquerdo; a título de comparação, o laudo da tomografia de tórax anterior, de fevereiro/2021, fez menção somente à presença de “nódulo calcificado no lobo inferior do pulmão esquerdo, medindo 0,4 cm, provavelmente residual”, do que se depreende que, no período decorrido entre os exames (de fevereiro a junho de 2021), possa

ter havido o surgimento de nódulos pulmonares, que podem representar metástases da neoplasia de próstata. Salienta-se, ainda, que não se dispõe de cintilografia óssea atual. Ademais, possui comorbidade com diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica. Nesse contexto, de câncer de próstata resistente à castração sem evidência inequívoca de metástases à distância, pleiteia o uso de apalutamida para quimioterapia paliativa 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 diagnosticada e tratada enquanto a doença está restrita à próstata; contudo, alguns pacientes evoluirão com metástase(s) à distância. Salienta-se que muitos tumores clinicamente classificados como localizados não o são de fato, o que pode resultar em indicações terapêuticas curativas não efetivas (2,3). De fato, o diagnóstico de câncer de próstata localizado ocorre aos 66 anos de idade, em média, ao passo que o diagnóstico de câncer de próstata metastático se dá em pacientes mais idosos, o que culmina 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 (4).

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, publicadas pela CONITEC em maio de 2016, orientam o tratamento dessa doença (5). Para pacientes com doença localizada, as opções terapêuticas disponíveis atualmente variam conforme a agressividade do tumor e as características do paciente, e incluem desde observação ou vigilância ativa, até tratamentos definitivos, como a prostatectomia radical ou radioterapia (associada ou não a análogo de LHRH), nos pacientes com tumores de comportamento mais agressivo.

Com o advento do PSA, esse marcador passou a ser usado como o principal indicador de recidiva da neoplasia da próstata, após tratamento definitivo. A recidiva bioquímica é caracterizada pelo aumento do PSA de forma isolada, ou seja, não associado a metástases. A recidiva bioquímica pós-radioterapia, especificamente, é definida como um aumento do PSA ≥2 ng/mL acima do nadir de PSA. De acordo com estudo retrospectivo que envolveu mais de 2.600 homens com câncer de próstata tratados com radioterapia, o tempo mediano entre a recidiva bioquímica e o desenvolvimento de metástases foi de 5,4 anos, enquanto o tempo mediano entre a recidiva bioquímica e morte por câncer de próstata foi de 10,5 anos. Entre as opções terapêuticas para pacientes com recidiva bioquímica de câncer de próstata após radioterapia, estão a prostatectomia radical e o tratamento com análogo de LHRH.

Outro conceito importante é o de resistência à castração, definida como progressão da neoplasia prostática a despeito de terapia de deprivação de androgênio (ADT, do inglês Androgen-Deprivation Therapy), realizada, por exemplo, por meio do uso de análogo de LHRH. Do ponto de vista prático, a neoplasia de próstata resistente à castração é caracterizada por: a) progressão bioquímica em três medidas consecutivas do PSA em paciente com níveis de testosterona de castração (abaixo de 50 ng/mL ou 1,7 nmol/L), com um PSA acima de 2 ng/mL; ou b) progressão radiológica da doença em paciente com níveis de testosterona de castração, progressão essa definida pelo aparecimento de duas ou mais lesões ósseas (em cintilografia) ou aumento de lesões de tecidos moles (com base no método RECIST [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors] de avaliação. O tratamento do câncer de próstata não metastático resistente à castração se baseia, de acordo com as diretrizes atuais da CONITEC (Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, de maio/2016), na manutenção de ADT, de modo que não há indicação específica de uso de outra droga para tratamento dessa condição (5).