

Nota Técnica 87440

Data de conclusão: 29/07/2022 20:15:30

Paciente

Idade: 79 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Tucunduva/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 87440

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: APALUTAMIDA

Via de administração: VO

Posologia: apalutamida 60 mg, 4 comprimidos ao dia (120 ao mês) por via oral, de uso contínuo ou até a progressão da doença

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não sabe

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:

Estão disponíveis as alternativas terapêuticas: prostatectomia, radioterapia e análogos de LHRH (4). Para tratamento quimioterápico paliativo de primeira linha há o docetaxel. Para pacientes resistentes à castração, mas sem metástases a distância uma opção disponível seria a manutenção do uso de análogos 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: 10.598,24

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 seletivo 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 (6,7).

Citado em processo, o ensaio clínico randomizado denominado SPARTAN, de fase III, duplo-cego, avaliou a eficácia da apalutamida no tratamento de doença resistente à castração e não metastática (7). Incluiu 1.207 pacientes com câncer de próstata não metastático, refratário à castração, com boa capacidade funcional (ECOG 0 ou 1), randomizados em dois grupos: manejados com apalutamida 240 mg/dia (n=806) ou placebo (n=401) e mais terapia de privação androgênica (ADT, do inglês Androgen Deprivation Therapy). De acordo com os resultados, a 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 a 0,35; P<0,001) e o tempo para a progressão sintomática foi significativamente maior com apalutamida do que com placebo (HR 0,45; IC95% 0,32 a 0,63; P<0,001). Quanto à segurança, a taxa de eventos adversos que levaram à descontinuação no estudo foi de 10,6% no grupo apalutamida e 7,0% no grupo placebo. Os eventos adversos (EA) foram menos frequentes no grupo placebo: fadiga (30,4% vs. 21,1%), erupção cutânea (23,8% vs. 5,5%), quedas (15,6% vs. 9,0%), fratura (11,7% vs. 6,5%), hipotireoidismo (8,1% vs. 2,0%) e convulsão (0,2% vs. 0%).

Small e colaboradores apresentaram dados de atualização da segurança e eficácia da apalutamida deste mesmo estudo (6). A adição de apalutamida à ADT em curso foi associada a uma redução de 25% no risco de morte (HR para apalutamida versus placebo, 0,75; IC95% 0,59 a 0,96; P=0,0197). A sobrevida global mediana com apalutamida mais ADT foi de 73,9 meses e com placebo mais ADT foi de 59,9 meses (HR 0,78; IC95% 0,64 a 0,96). O grupo tratado com placebo apresentou menores taxas de EA (13,6% vs. 7,3%), e de forma geral a segurança foi consistente com os dados anteriores (9). Como limitações deste estudo, cita-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 (pessoas randomizadas para apalutamida passaram a receber abiraterona ou enzalutamida).

Para o tratamento de doença metastática e resistente à castração, foi identificado apenas estudo de seguimento, sem comparador (8). Nele, 25 participantes, sem tratamento prévio com abiraterona, foram medicados com apalutamida 240 mg ao dia. Depois de 12 semanas, a taxa de resposta foi de 88%. Ademais, demorou cerca de 18,2 meses para progressão bioquímica da doença. Os participantes apresentaram eventos adversos, predominantemente, leves (entre eles, fadiga, diarreia, náusea e dor abdominal).

Consultando a tabela CMED em maio de 2022 e os dados da prescrição, foi construída a tabela acima estimando o custo de um ano de uso do medicamento.

Não encontramos estudos de custo-efetividade para o uso de apalutamida na condição em questão para a realidade brasileira, e não há avaliação sobre o fármaco pela comissão

nacional de incorporação de tecnologias.

O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canadá reconheceu o benefício do uso de apalutamida para tratamento de pacientes com câncer de próstata resistente a castração e sem metástase a distância, condicionando o reembolso ao uso em associação com terapia de privação androgênica e algumas restrições. Entretanto, a razão incremental de custo efetividade (RCEI) foi de \$ 198.826 por QALY ganho e, por conta disso, a recomendação final foi aprovar seu uso apenas após redução de custo para um limiar aceitável de custo-efetividade (9).

O National Institute For Health And Care Excellence (NICE) do Reino Unido recomenda o uso de apalutamida mais terapia de privação androgênica (ADT) como uma opção para o tratamento de câncer de próstata não metastático com recidiva hormonal e alto risco de metástase em adultos. Alto risco é definido como um nível de antígeno prostático específico (PSA) que dobrou em 10 meses ou menos em ADT contínua. Além disso, esta recomendação só é válida se a empresa fornecer apalutamida de acordo com o acordo comercial (10).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: para pacientes sem metástases e com doença resistente à castração e em comparação com placebo, aumento da sobrevida livre de metástases, do tempo para a progressão sintomática e 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 demonstram benefício clinicamente relevante para a tecnologia pleiteada.

O presente parecer considera, no entanto, que o fármaco tem alto custo; que ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; e que quando avaliado por agências regulatórias de países de mais alta renda que o Brasil (Canadá e Reino Unido) foi considerado como tendo razão de custo-efetividade incremental além da disposição a pagar desses sistemas. Pode-se inferir, portanto, que seu custo 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). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. [Internet]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
2. Jonathan L Wright. Prostate cancer in older men. UpToDate Waltham, MA: UpToDate.
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. 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. 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Abiraterona_Adenocarcinoma_464_2019.pdf

6. Small E, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik B, Graff J, et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(11):1813–20.

7. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1408–18.

8. Rathkopf DE, Antonarakis ES, Shore ND, Tutrone RF, Alumkal JJ, Ryan CJ, et al. Safety and antitumor activity of apalutamide (ARN-509) in metastatic castration-resistant prostate cancer with and without prior abiraterone acetate and prednisone. *Clin Cancer Res*. 2017;23(14):3544–51.

9. 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>

10. National Institute For Health And Care Excellence. Apalutamide with androgen deprivation therapy for treating high-risk hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta740>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portador de neoplasia maligna da próstata, refratária a castração química e com progressão bioquímica. Pleiteou o tratamento com o medicamento apalutamida em associação com análogos de GnRH, obtendo acesso judicial ao primeiro em dezembro de 2020. Laudo posterior (janeiro de 2021) indicou a manutenção do tratamento, pois o paciente apresentou controle do PSA e manutenção da qualidade de vida. Além disso, em outro laudo há descrição de que o medicamento abiraterona não está disponível para prescrição pelo SUS. Em laudos mais recentes há confirmação da necessidade de manutenção do tratamento sem maior detalhamento, com previsão de uso do medicamento por mais 6 meses.

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 evoluirão para metástases à distância. No entanto, muitos tumores clinicamente classificados como localizados não o são de fato, levando a indicações terapêuticas curativas não efetivas (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).

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, publicadas pela CONITEC em maio de 2016 (4), orientam o tratamento da patologia. 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 condutas invasivas (como a prostatectomia radical) ou radioterapia nos pacientes com tumores de comportamento mais agressivo.

O câncer de próstata avançado (tumores que apresentam recorrência após tratamento primário curativo, ou tumores que se apresentam metastáticos desde o seu diagnóstico) tem seu tratamento inicial baseado na castração cirúrgica ou medicamentosa. Os objetivos do tratamento da neoplasia prostática avançada visam não somente prolongar a vida do doente mas também prevenir e postergar os sintomas associados à progressão da doença, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo a morbidade do tratamento. Em pacientes refratários a esses tratamentos e sintomáticos, as diretrizes brasileiras recomendam quimioterapia paliativa com docetaxel associado à prednisona. Aos pacientes cuja doença progride em uso de docetaxel, as diretrizes discorrem sobre alternativas terapêuticas (cabazitaxel associado a prednisona, mitoxantrona, cetocanazol, abiraterona, enzalutamida, bisfosfonatos e denosumabe) sem recomendações específicas. Em junho de 2019, o relatório de recomendação "Abiraterona para câncer de próstata metastático resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia", da CONITEC, recomendou a incorporação ao SUS da abiraterona para uso em pacientes com adenocarcinoma de próstata metastático resistente à castração que receberam terapia antineoplásica prévia com docetaxel [\(5\)](#).

De interesse para o caso em tela, cabe mencionar que as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata definem doença resistente à castração como: 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 num paciente com níveis de testosterona de castração, progressão essa definida pelo aparecimento de duas ou mais lesões ósseas na cintilografia ou aumento de lesões de tecidos moles usando-se o método Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) de avaliação. Não há indicação específica de tratamento para pacientes resistentes à castração mas sem evidência de metástases além da recomendação de manutenção da hormonioterapia [\(4\)](#).