Nota Técnica 93551

Data de conclusão: 02/09/2022 16:38:50

Paciente

Idade: 70 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pinhal Grande/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Santa Maria

Tecnologia 93551

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: acetato de abiraterona 250mg uso contínuo. Tomar 4 comprimidos 1x/dia, de forma contínua

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

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 sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ACETATO DE ABIRATERONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: em pacientes com adenocarcinoma de próstata metastático sensível à castração a alternativa disponível no SUS é o bloqueio hormonal (4).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide a tabela CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ACETATO DE ABIRATERONA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

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.

Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA, no momento da criação desta nota, e nos dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento, considerando a alternativa mais econômica disponível.

Análise de custo-efetividade, adequada ao contexto brasileiro, avaliou o impacto da adição de quimioterapia ou de abiraterona à terapia de privação hormonal (TPH) (18). Constatou-se que a adição de docetaxel à TPH, em comparação à TPH isolada, representa um custo incremental de R$ 133.649,22 por QALY, enquanto o uso de abiraterona, combinada à TPH, traz um custo incremental por QALY de R$ 330.827,70. Concluiu-se que o uso de abiraterona, diferentemente do docetaxel, não é custo-efetivo. Conforme publicado em revisão sistemática, trata-se de uma conclusão alinhada com diferentes análises de custo-efetividade disponíveis na literatura internacional (19).

Publicado em junho de 2019, parecer da CONITEC realizou avaliação econômica da incorporação de abiraterona no contexto brasileiro a partir de dados de efetividade internacionais (5). A abiraterona foi responsável por um ganho de 0,88 QALY (anos de vida ajustados por qualidade de vida), enquanto placebo ofereceu 0,67 QALY. Em termos absolutos, a abiraterona foi associada a um aumento de sobrevida global de cerca de 4 meses. O custo total da administração de abiraterona foi cerca de R$ 44 mil, enquanto que do placebo foi de aproximadamente R$ 2 mil - ou seja, um custo adicional de R$ 41.793. Totalizou-se um valor incremental de custo (ICER) de R$ 197.956 por QALY com impacto cumulativo no

orçamento brasileiro de 939 milhões de reais em cinco anos. O próprio parecer da CONITEC coloca como valores de referência, citado na literatura nacional, até três vezes o PIB per capita (R$ 98.241,00) e reforça que "Em nenhuma das variações dos parâmetros para o espectro mais favorável à abiraterona foi atingida uma razão incremental de custo-efetividade abaixo de 3 vezes o PIB per capita, considerando o desfecho de custo por QALY" (5). Apesar disso, a CONITEC recomendou a incorporação da abiraterona em pacientes com adenocarcinoma de próstata metastático resistente à castração, que receberam terapia antineoplásica prévia com docetaxel conforme o modelo da Assistência Oncológica no SUS. Cabe ressaltar que o paciente em tela não preenche esses critérios uma vez que nenhum elemento do processo indica que seja refratário ao tratamento com docetaxel.

O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence) não recomendou a incorporação da abiraterona para pacientes com diagnóstico de câncer de próstata metastático sensível à privação hormonal (20). No parecer publicado, ressaltou-se que esse tratamento para essa condição apresenta ICER de £ 100,000, sendo superior aos £ 30,000 por QALY (comumente empregado como limite superior de custo pelo governo britânico).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho de sobrevida global.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: ACETATO DE ABIRATERONA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Embora exista evidência de benefício do uso de abiraterona para casos de neoplasia de próstata avançada, sensível à castração, cabe considerar que:
i) o benefício em termos absolutos é de aumento de sobrevida global inferior a quatro meses;
ii) a tecnologia apresenta alto impacto orçamentário e perfil de custo-efetividade desfavorável.
Ambas essas condições foram consideradas pela agência brasileira responsável por avaliar incorporação de tecnologias ao sistema público, levando a recomendação de incorporação apenas para pacientes com adenocarcinoma de próstata metastático resistente à castração que receberam terapia antineoplásica prévia com docetaxel.
Coloca-se, ainda, que o tratamento com bloqueio hormonal, alternativa disponível pelo SUS e recomendada nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), teve benefício clínico evidenciado (21-23). Mesmo envolvendo apenas pacientes com boa reserva funcional, a abiraterona foi associada a importantes efeitos adversos, e estudos que embasam sua recomendação somente incluíram pacientes com boa capacidade funcional.

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. 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]. Disponívelem: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 naive 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 Prostrate 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-naive 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-naive 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, Gutierres 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 treating newly diagnosed high-risk hormone-sensitive metastatic prostate cancer [Internet]. 2021 [citado 17 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta721
21. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2000;132(7):566.
22. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy.N Engl J Med. 2012;367(10):895.
23. Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. J Clin Oncol. 2015;33(10):1151. Epub 2015 Mar 2.

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 (Evento 1 - LAUDO9) descrevendo ser portadora de neoplasia maligna de próstata (CID 10: C61) com doença metastática para os ossos. Está em tratamento com bloqueio hormonal com gosserrelina desde maio de 2022. Na situação de câncer de próstata metastático sensível à castração pleiteia tratamento com abiraterona.

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 (3). 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, cetoconazol, abiraterona, enzalutamida, bisfosfonatos e

denosumabe) sem recomendações específicas (4).