

Nota Técnica 97868

Data de conclusão: 28/09/2022 18:16:48

Paciente

Idade: 59 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 97868

CID: C61 - Neoplasia maligna da próstata

Diagnóstico: Neoplasia maligna de próstata

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

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 04 comprimidos VO pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após refeições.

Uso contínuo? -

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: aos pacientes cuja doença progride em uso de docetaxel, conforme depreende-se que ocorreu no caso em tela, as DDT do Adenocarcinoma de Próstata discorrem sobre alternativas terapêuticas (cabazitaxel associado a prednisona, mitoxantrona, cetozonazol, abiraterona, enzalutamida, bisfosfonatos e denosumabe) sem recomendações específicas (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 (7,8).

Ensaio clínico randomizado, de fase 3, duplo-cego, multicêntrico, internacional, incluiu 1195 pacientes, com randomização 1:2: 797 receberam abiraterona e 398 placebo, ambos associados à prednisona. Todos os participantes foram diagnosticados com câncer de próstata metastático resistente à castração e refratários à quimioterapia paliativa com docetaxel. Além disso, em função dos efeitos adversos importantes da abiraterona, apenas pacientes com boa avaliação funcional foram incluídos: ECOG Performance Status 0 e 1 (90% do total) ou 2 (10% do total). Ou seja, pacientes restritos ao leito em mais da metade do tempo (ECOG 3 ou 4) não foram incluídos. Realizou-se seguimento médio de 20,2 meses. Verificou-se que pacientes manejados com abiraterona apresentaram maior sobrevida global do que o grupo em uso de placebo (15,8 meses vs. 11,2 meses; OR 0,74, IC95% 0,64–0,86; $P<0,0001$) (9). Adicionalmente, em publicações subsequentes com análise dessa mesma base de pacientes, evidenciou-se que a abiraterona melhorou qualidade de vida e reduziu significativamente dor óssea ($P<0,0005$) (10,11).

Mais recentemente, um ensaio clínico randomizado, de fase 3, conduzido na China, incluiu 214 homens com câncer de próstata metastático resistente à castração e refratário à quimioterapia paliativa com docetaxel. Os pacientes foram randomizados em abiraterona ou em placebo, ambos associados à prednisona. No grupo em uso de abiraterona, observou-se tendência a diminuição da mortalidade, mas sem atingir a significância estatística (22,4% vs. 33,8%; OR 0,60, IC95% 0,36–1,03). Além disso, os pacientes manejados com abiraterona referiram menor progressão da dor (OR 0,5, IC95% 0,32–0,77). Ambos os grupos apresentam a mesma frequência de efeitos adversos (95% vs. 93%). Contudo, alguns efeitos adversos importantes foram mais comuns no grupo utilizando a abiraterona. Entre eles, hipocalcemia (25,9% vs. 11,3%) e hipertensão (18,2% vs. 12,7%) (12).

Em relação aos efeitos adversos, os mais comuns são fadiga, anemia, dor nas costas e dor óssea (13). A frequência de retenção de líquidos ou edema, de hipocalcemia e de doenças cardíacas foi superior nos pacientes tratados com abiraterona; contudo, o número de óbitos associado a efeitos adversos não diferiu entre grupos (13% vs. 16%). Estudos mais recentes destacam a associação entre abiraterona e eventos cardíacos importantes, como falência cardíaca e taquiarritmias (14). 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 (14): $5,2\pm0,8$ 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). 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 (15).

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) recomendou a incorporação da abiraterona para pacientes com diagnóstico de câncer de próstata metastático resistente à castração e refratário à quimioterapia paliativa com docetaxel (diferente da parte autora) contanto que o fabricante acorde com o valor proposto pelo governo britânico (20). No parecer publicado, ressaltou-se a possibilidade de serem incorporados medicamentos com ICER superior aos £ 30,000 por QALY (comumente empregado como limite superior de custo pelo governo britânico) quando existem razões importantes para crer que o benefício da medicação, no que tange a melhora de qualidade de vida, tenha sido inadequadamente capturado pela medida QALY. No caso da abiraterona, tendo em vista o ganho de sobrevida, o alívio da dor, e o fato do medicamento ser de uso oral e poder ser usado em domicílio seriam fatores que representam ganho em qualidade de vida superior ao expresso pelo QALY, tornando assim a razão incremental de custo-efetividade mais favorável (novamente, ressalte-se que foi considerado o contexto de uso pós docetaxel).

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: Favorável

Conclusão: Há evidência de boa qualidade metodológica demonstrando benefício da abiraterona em ganho de sobrevida e de qualidade de vida em pacientes diagnosticados com câncer de próstata metastático resistente ao bloqueio hormonal completo e refratário à quimioterapia paliativa com docetaxel. O ganho de sobrevida não é de grande magnitude em termos absolutos: 4,6 meses. Contudo, considerando-se a expectativa de vida inferior a 24 meses, o ganho em sobrevida relativo é considerável. Além do ganho de sobrevida, a abiraterona apresenta característica de maior relevância: interfere positivamente na qualidade de vida do paciente por meio do alívio da dor e da possibilidade de uso oral em domicílio. Por fim, esta tecnologia já foi avaliada pela instância brasileira designada para tomar estas decisões (CONITEC) com decisão de incorporação para o perfil do paciente em tela. Naquele momento, foram avaliados aspectos técnicos e também econômicos desta decisão, com ampla discussão com a sociedade.

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]. 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 naive and docetaxel pre-treated castration resistant prostate cancer (CRPC). J Clin Oncol. 2008;26(15_suppl):5005–5005.

7. 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.

8. 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.

9. 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. 26 de maio de

2011;364(21):1995–2005.

10. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol.* dezembro de 2012;13(12):1210–7.

11. Harland S, Staffurth J, Molina A, Hao Y, Gagnon DD, Sternberg CN, et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. novembro de 2013;49(17):3648–57.

12. Sun Y, Zou Q, Sun Z, Li C, Du C, Chen Z, et al. Abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 bridging study. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* 2016;23(5):404–11.

13. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* outubro de 2012;13(10):983–92.

14. 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.* janeiro de 2020;113(1):9–21.

15. 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.* 2020;23(2):199–206.

16. Overview | Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen | Guidance | NICE [Internet]. [citado 31 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta259>

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 - LAUDO10) descrevendo ser portadora de neoplasia maligna de próstata (CID10: C61) com metástases ósseas, linfonodais e pulmonares com diagnóstico em outubro de 2021 em investigação de sintomas neurológicos (diplopia, ptose e cefaleia). Realizou tratamento de metástases cerebrais com radioterapia e realizou castração cirúrgica com orquiectomia bilateral, seguido de tratamento com docetaxel até março de 2022. Nessa situação pleiteia tratamento paliativo 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, cetozonazol, abiraterona, enzalutamida, bisfosfonatos e denosumabe) sem recomendações específicas (4).