

Nota Técnica 98740

Data de conclusão: 04/10/2022 15:00:41

Paciente

Idade: 86 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: Juízo Federal da 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 98740

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: CABAZITAXEL

Via de administração: EV

Posologia: 20 mg/m², com aplicações de 40 mg EV de 21/21 dias, por tempo indeterminado.

Uso contínuo? -

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? Sim

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CABAZITAXEL

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: cuidados de suporte exclusivo

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CABAZITAXEL

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CABAZITAXEL

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CABAZITAXEL

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O cabazitaxel é um medicamento antineoplásico que pertence à classe dos taxanos, classe que também engloba o paclitaxel e o docetaxel (7). O mecanismo de ação dos taxanos baseia-se na inibição da divisão celular, acarretando em morte celular (8). Dentre os taxanos, o cabazitaxel exibe atividade citotóxica mais ampla e maior potência quando comparado ao docetaxel (9).

O primeiro estudo clínico randomizado (ECR), de fase 3, a avaliar a eficácia de cabazitaxel denomina-se TROPIC (NCT00417079) (7,10,11). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, de fase 3, aberto, multicêntrico e internacional, que incluiu participantes com diagnóstico de adenocarcinoma de próstata metastático refratários à terapia de privação hormonal e previamente manejados com um regime contendo docetaxel. Os participantes foram randomizados (1:1) em dois grupos: mitoxantrona+prednisona (n=377) e cabazitaxel+prednisona (n=378). A mitoxantrona foi escolhida para o braço comparador por exibir impactos positivos na qualidade de vida do paciente, como alívio da dor (13), embora não prolongue sobrevida global (14) - segundo a indústria responsável pelo estudo, a mitoxantrona seria um equivalente a oferecer cuidados paliativos ao paciente (15). Depois da mediana de seguimento de 20,5 meses, cabazitaxel aumentou sobrevida global quando comparado à mitoxantrona (15,1 meses vs. 12,7 meses; HR=0,70, IC95% 0,59-0,83; P<0,0001). Paralelamente, o cabazitaxel foi responsável por maior frequência de eventos adversos. Os eventos adversos mais comuns, de intensidade moderada à grave, foram neutropenia (82% vs. 58%) e diarreia (6% vs. <1%). Ainda sobre a toxicidade do cabazitaxel, relatório de dados globais indicou que eventos adversos moderados a graves ocorreram em, pelo menos, 43% dos pacientes (16).

Cabazitaxel foi o primeiro quimioterápico a prolongar sobrevida global em pacientes previamente manejados com docetaxel. Mais recentemente passaram a ser usados também inibidores do receptor do andrógeno, como abiraterona (6) e enzalutamida (17,18), ampliando o manejo possível para o paciente com doença avançada e gerando dúvidas sobre a sequência ideal de tratamento nesta população. Recentemente o ensaio clínico CARD (19), apresentado e publicado em 2019, randomizou 255 pacientes com doença avançada e que tinham previamente feito uso de docetaxel e de algum inibidor do receptor de andrógeno para receber ou cabazitaxel (tratamento IV a cada 3 semanas, dose de acordo com superfície corporal) ou o outro inibidor do receptor de andrógeno ainda não utilizado (abiraterona ou enzalutamida). A sobrevida global mediana foi de 13,6 meses com cabazitaxel e 11,0 meses com o inibidor do receptor de andrógenos (razão de risco para morte 0,64; IC de 95%, 0,46 a 0,89; P=0,008). A sobrevida livre de progressão mediana foi de 4,4 meses com cabazitaxel e 2,7 meses com inibidor do receptor de andrógenos (taxa de risco para progressão ou morte, 0,52; IC de 95%, 0,40 a 0,68; P<0,001). Desfechos secundários de forma geral também mostraram maior benefício com uso de cabazitaxel. Eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 56,3% dos pacientes que receberam cabazitaxel e em 52,4% daqueles que receberam um inibidor do receptor de andrógenos. Em que pese o desenho aberto do estudo, e o patrocínio e envolvimento dos patrocinadores no desenho, condução e análise do estudo, esse ECR constitui evidência de boa qualidade e traz importantes contribuições ao manejo do câncer de próstata avançado.

Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA realizada em setembro de 2022 e com os

dados da prescrição juntados ao processo foi construída a tabela acima. A alternativa escolhida é a formulação mais econômica de cabazitaxel, um medicamento genérico produzido e comercializado pela empresa Dr Reddys Farmacêutica do Brasil LTDA.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do governo inglês, recomenda o uso de cabazitaxel para pacientes com doença avançada, refratária ao uso de docetaxel. Para esse grupo de pacientes, a razão custo-efetividade incremental (RCEI) do cabazitaxel comparado a mitoxantrona havia sido estimada em £45.982 por anos de vida ajustados à qualidade (QALY). Para pacientes com tratamento prévio com abiraterona ou com enzalutamida, considerou-se a utilização de cabazitaxel como tratamento de "fim de vida" e, por esse motivo, foi optado por uso dentro do sistema ainda que apresentasse valor superior ao limiar de custo efetividade normalmente empregado pela NICE [\(20\)](#). Não estão ainda publicadas análises de custo-efetividade pelo órgão que incorporem os achados do estudo CARD. Porém, cabe frisar que o uso de cabazitaxel só foi aceito dentro do sistema britânico após acordo de redução de preço, com valor de compra sigiloso, protegido por acordo comercial.

Em janeiro de 2021, foi publicado estudo da perspectiva de um pagador nos Estados Unidos que avaliou a relação de custo-efetividade do cabazitaxel contra inibidores do receptor de andrógeno (abiraterona ou enzalutamida) em pacientes com neoplasia de próstata previamente tratados com docetaxel e que tiveram progressão enquanto recebiam inibidores do receptor de andrógeno - especificamente cenário do estudo CARD, utilizando dados do estudo como parâmetros para o modelo de Markov construído [\(21\)](#). A RCEI foi estimada em USD 309.293,94 por QALY ganho.

Não foram encontrados estudos de avaliação econômica para esse cenário clínico no contexto brasileiro.

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

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

Conclusão

Tecnologia: CABAZITAXEL

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Trata-se de uma decisão complexa, especialmente porque consiste em um tratamento de "final de vida", cuja alternativa são cuidados de suporte exclusivo. Para a decisão, os pareceristas consideraram que: 1) embora exista evidência de benefício do uso do fármaco para o caso clínico considerado, trata-se de condição de prognóstico reservado e o ganho marginal em sobrevida livre de doença e em sobrevida global é de cerca de dois meses; 2) análises de custo-efetividade mostraram perfil de custo-efetividade desfavorável, e agências internacionais somente adotaram o uso do fármaco após acordo de redução de preço; e 3) o cabazitaxel apresenta um custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável, com prejuízos indiretos à saúde da população assistida pelo SUS.

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. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata [Internet]. 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_AdenocarcinomadeProstata_.pdf

6. 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

7. Oudard S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol*. 2011;7(4):497–506.

8. Tamura RE, Lana MG, Costanzi-Strauss E, Strauss BE. Combination of cabazitaxel and p53 gene therapy abolishes prostate carcinoma tumor growth. *Gene Ther*. 2020;27(1):15–26.

9. Bissery M. Preclinical evaluation of new taxoids. *Curr Pharm Des*. 2001;7(13):1251.

10. Oudard S, De Bono J, Özgüroğlu M, Hansen S, Machiels J, Kocak I, et al. Impact of cabazitaxel (Cbz)+ prednisone (P; CbzP) on overall survival (OS) at 2 yrs and in patients (pts) with aggressive disease: post-hoc analyses of TROPIC trial. *Ann Oncol*. 2012;23:ix307–8.

11. De Bono JS, Oudard S, Özgüroğlu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*. 2010;376(9747):1147–54.

12. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Glossary [Internet]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/glossary>

13. Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, Neville AJ. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol*. 1999;17(6):1654–63.

14. Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol*. 2002;168(6):2439–43.

15. National Institute for Health and Care Excellence. Cabazitaxel for hormone-relapsed metastatic prostate cancer treated with docetaxel [Internet]. 2016. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta391>

16. Malik ZI, Di Lorenzo G, Basaran M, Ardavanis A, Parente P, de Schultz W, et al. Interim safety analysis of a compassionate-use program (CUP) and early-access program (EAP) providing cabazitaxel (Cbz) plus prednisone (P) to patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with docetaxel. 2013;

17. Davies RS, Smith C, Lester JF. Third-line enzalutamide following docetaxel and Abiraterone in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Anticancer Res*. 2016;36(4):1799–803.

18. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187–97.

19. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 26 de dezembro de

[2019;381\(26\):2506–18.](#)

20. Overview | Cabazitaxel for hormone-relapsed metastatic prostate cancer treated with docetaxel | Guidance | NICE [Internet]. [citado 7 de junho de 2021]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta391>

21. Zhang P-F, Xie D, Li Q. Cost-effectiveness analysis of cabazitaxel for metastatic castration resistant prostate cancer after docetaxel and androgen-signaling-targeted inhibitor resistance. BMC Cancer. 7 de janeiro de 2021;21(1):35.

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 - ATESTMED6) descrevendo ser portadora de adenocarcinoma de próstata (CID10: C61) com metástases ósseas desde o seu diagnóstico em agosto de 2018. Foi tratado inicialmente com hormonioterapia de setembro de 2018 até início de 2020 quando apresentou progressão de doença. Foi, então, tratado com docetaxel em associação com ácido zoledrônico até novembro de 2020. Devido a nova progressão de doença passou a fazer uso de abiraterona até julho de 2022, quando apresentou nova progressão bioquímica. Nessa situação pleiteia tratamento com cabazitaxel.

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 à distância (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). 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 (4,5). Embora a TPH apresente resultados iniciais satisfatórios, trata-se de uma medida paliativa (6). Em pacientes refratários a esses tratamentos e sintomáticos, as DDT recomendam quimioterapia paliativa com docetaxel associado à prednisona (4) - já utilizada pelo caso em tela. Aos pacientes cuja doença progride em uso de docetaxel, as DDT discorrem sobre alternativas terapêuticas (cabazitaxel associado a prednisona, mitoxantrona, cetozonazol, abiraterona, enzalutamida, bisfosfonatos e denosumabe) sem recomendações específicas.