

Nota Técnica 99693

Data de conclusão: 10/10/2022 09:23:09

Paciente

Idade: 93 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Jaguari/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 Santiago

Tecnologia 99693

CID: N40 - Hiperplasia da próstata

Diagnóstico: Hiperplasia 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: CLORIDRATO DE TANSULOSINA + DUTASTERIDA

Via de administração: VO

Posologia: cloridrato de tansulosina + dutasterida 0,5mg + 0,4mg 1x/dia

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

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE TANSULOSINA + DUTASTERIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: De acordo com a [Portaria GM/MS nº 3.435/2021](#), que estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), os medicamentos doxazosina (alfa-bloqueador, mesma classe do fármaco pleiteado tansulosina) e finasterida (inibidor 5-alfa-redutase, mesma classe do fármaco pleiteado dutasterida) estão disponíveis por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

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

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE TANSULOSINA + DUTASTERIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE TANSULOSINA + DUTASTERIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE TANSULOSINA + DUTASTERIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O medicamento cloridrato de tansulosina associado à dutasterida é uma combinação de dois fármacos com mecanismos de ação complementares para tratar os sintomas de pacientes com HPB: cloridrato de tansulosina é um alfa-bloqueador, que atua inibindo os receptores alfa-1 adrenérgicos no estroma do músculo prostático liso e do colo da bexiga. Já a dutasterida é um inibidor duplo da enzima 5-alfa-redutase (5-ARI), que inibe as duas isoenzimas de 5-alfa-redutase, tipo 1 e tipo 2, que são responsáveis pela conversão de testosterona para 5-alfa-diidrotestosterona (DHT), sendo que DHT é o principal androgênio responsável pela hiperplasia do tecido prostático glandular (6).

Uma vez que as diretrizes de tratamento de HPB (7,8,9) parecem ser homogêneas em indicar alfa-bloqueadores e inibidores da 5-ARI, isolados ou em associação, e considerando que estão disponíveis na rede pública outros representantes dessas classes farmacológicas, entendemos que não cabe apresentar os estudos que demonstraram efetividade desses fármacos contra placebo ou da comparação entre monoterapia e terapia combinada, mas sim buscar estudos que compararam os fármacos pleiteados contra as opções disponíveis no SUS. Cabe inicialmente considerar que as diretrizes previamente citadas não apontam diferença de efetividade entre representantes das classes. Não foram encontrados estudos comparando direta ou indiretamente as combinações tansulosina mais dutasterida e doxazosina mais finasterida. Encontrou-se, contudo, comparações dos fármacos utilizados em monoterapia.

Destaca-se trabalho de Nickel e colaboradores (10), estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com grupos paralelos e seguimento de 12 meses que randomizou homens com diagnóstico de HBP, ≥ 50 anos para uso de dutasterida 0,5 mg uma vez ao dia ($n = 813$) ou finasterida 5 mg ($n = 817$). Após um período experimental de quatro semanas com placebo, os pacientes foram randomizados para receber dutasterida ou finasterida por 48 semanas, seguido por uma fase opcional aberta de 24 meses, durante a qual os pacientes receberam dutasterida 0,5 mg uma vez ao dia. A finasterida e a dutasterida foram eficazes na redução do volume da próstata, sem diferença significativa entre os dois tratamentos durante o estudo (26,7 vs. 26,3; $P=0,76$). Os resultados também mostraram reduções semelhantes nas pontuações médias do escore de sintomas AUA-SI (do inglês, American Urologic Association Symptom Index) (-5,5 vs. -5,8; $P=0,38$) e melhoras similares no fluxo urinário máximo ($Q_{máx}$) (1,7mL vs. 1,3mL; $P=0,14$). Em ambos os grupos de tratamento, foi observada uma porcentagem semelhante de eventos adversos.

Publicada em 2017, uma revisão sistemática seguida de metanálise em rede buscou determinar a eficácia e segurança da dutasterida em comparação com a finasterida no tratamento da hiperplasia benigna da próstata (11). Foram identificados 21 artigos envolvendo um total de 29.094 pacientes (sendo que o único ECR de comparação direta entre os fármacos foi o estudo acima descrito). Na análise de eficácia, considerando dados de oito estudos, foi identificada uma redução significativa, embora de pouca magnitude, no IPSS no grupo da

dutasterida em comparação com o grupo da finasterida [diferença média ponderada (WMD) de -1,80, IC95% de -2,90 a -0,11. Os efeitos do tratamento da dutasterida em comparação com a finasterida não apresentaram diferença significativa nos desfechos de pico de fluxo urinário (WMD=0,76, IC95% de -0,67 a 2,00) e volume total da próstata (WMD=-7,6, IC 95% de -21 a 6,6). Tampouco houve diferença nos desfechos de segurança, avaliados por 15 estudos.

Outra metanálise buscou avaliar especificamente o perfil de segurança e a eficácia de diferentes bloqueadores dos receptores alfa1-adrenérgicos no tratamento de hiperplasia prostática benigna (BPH) (12). Ao fim da busca e seleção de estudos, foram incluídos um total de 25 estudos para a análise de segurança e 26 estudos na análise de eficácia. A meta-análise não encontrou diferenças na melhoria da Qmax e pontuações de sintomas AUA-SI / IPSS entre os diferentes fármacos em comparação com o placebo, ou seja, todos os fármacos tiveram efeito similar em todos os desfechos avaliados. Quanto à segurança, alfuzosina, terazosina e doxazosina mostraram um risco aumentado estatisticamente significativo de desenvolver eventos vasculares em comparação com o placebo.

Está disponível também uma revisão sistemática com metanálise em rede comparando diversos fármacos usados em monoterapia no tratamento de HPB (13). O estudo incluiu 58.548 participantes de um total de 124 ensaios clínicos. Quando comparados com placebo, α -bloqueadores, inibidores da 5-ARI, e inibidor da fosfodiesterase-5 reduziram o IPSS e aumentaram a taxa de fluxo urinário máximo, com doxazosina (IPSS: diferença média de -3,67, IC95% -4,33 a -3,02; Qmax: DM 1,95, IC95% 1,61 a 2,30) e terazosina (IPSS: DM de -3,37, IC95% -4,24 a -2,50; Qmax:DM, 1,21, IC95% de 0,74 a 1,66) mostrando a maior melhora. A melhora no IPSS foi comparável entre tansulosina, alfuzosina, naftopidil, silodosina, dutasterida, sildenafil, vardenafil e tadalafil. A incidência de eventos adversos totais e interrupções do tratamento devido a eventos adversos foram geralmente comparáveis entre os vários agentes. Em conclusão, os autores descrevem que todos os fármacos avaliados são eficazes para HPB, com a doxazosina e a terazosina parecendo ser os agentes mais eficazes, e que as terapias medicamentosas para a HBP são geralmente seguras e bem toleradas, sem grandes diferenças em relação ao perfil geral de eficácia e segurança.

Considerando a prescrição médica e após consulta à tabela da CMED no site da ANVISA realizada em setembro de 2022, considerando a alternativa de menor custo, foi construída a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.

Não encontramos avaliações econômicas para o uso da associação de cloridrato de tansulosina e dutasterida na condição em questão para a realidade brasileira.

Localizamos estudo que avaliou a custo-efetividade de cloridrato de tansulosina+dutasterida como tratamento de primeira linha para HPB em pacientes com idade ≥ 50 anos e diagnóstico de HPB, com sintomas moderados a graves, na perspectiva do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido (NHS). A relação custo-efetividade incremental (RCEI) para a terapia combinada de tansulosina+dutasterida em relação à monoterapia com tansulosina foi de de £12.219 por QALY, dentro da faixa limite (£ 20.000- £ 30.000) tipicamente aplicada no NHS (14). As diretrizes atuais publicadas pelo NICE não diferenciam entre os fármacos de mesma classe (7).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: alívio dos sintomas de HPB, como melhora do fluxo urinário e redução do risco de retenção urinária, sem diferença de efetividade em relação aos fármacos disponíveis no SUS.

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

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE TANSULOSINA + DUTASTERIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A terapêutica pleiteada constitui uma associação de dois medicamentos (cloridrato de tansulosina+dutasterida) para as quais há alternativas disponíveis no SUS. Não há evidência na literatura de superioridade dos fármacos pleiteados em relação aos fármacos disponíveis; ao contrário, os poucos estudos realizados demonstram equivalência entre os desfechos avaliados para a comparação entre os fármacos de cada classe farmacológica. Além disso, é importante frisar que, segundo documentos anexados ao processo, o paciente também está em uso do medicamento doxazosina associado à finasterida, combinação essa que contempla dois fármacos das mesmas classes farmacológicas aos abordados na presente nota técnica (bloqueador de receptores alfa 1 adrenérgicos e inibidor da enzima 5-alfa redutase, respectivamente). Neste sentido, esclarecemos que não há justificativa em farmacologia clínica para uso de tal combinação de fármacos (tansulosina associada à dutasterida e doxazosina associada à finasterida), configurando a prescrição como não racional, com potencial de danos ao paciente.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. AUA Practice Guidelines Committee. AUA Guideline on management of benign prostatic hyperplasia. Diagnosis and treatment recommendations. J Urol 2003; 170:530-47.
2. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, et al. Atualização das diretrizes da AUA sobre o manejo da hiperplasia benigna da próstata. J Urol 2011; 185: 1793.
3. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS; et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care -the Triumph project. Eur. Urol. 2002; 42 (4): 323–8.
4. Nickel JC, Aaron L, Barkin J et al. Canadian Urological Association guideline on male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia (MLUTS/BPH): 2018 update. Can Urol Assoc J. 2018;12(10):303-312.
5. Diretrizes Associação Médica Brasileira (AMB). Hiperplasia Prostática Benigna - Tratamento. 2016 [acesso em março de 2021]. Disponível em: <https://online.flippingbook.com/view/675975/>
6. Laboratório Glaxosmithkline (GSK). Combodart. Bula do Profissional.
7. NICE. Lower urinary tract symptoms in men: management. Clinical guideline [CG97]. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/cg97>
8. Sociedade Brasileira de Urologia, American Urological Association. Diretrizes - Guia De Bolso - Uma Referência Rápida Para Os Urologistas. Disponível em

9. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, Foster HE Jr, Gonzalez CM, Kaplan SA, Penson DF, Ulchaker JC, Wei JT. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2011 May;185(5):1793-803. doi: 10.1016/j.juro.2011.01.074. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21420124.
10. Nickel JC, Gilling P, Tammela TL et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int* 2011; 108:388-94.
11. Yin T, Qiao Z, Li Y, Li D, Jiang M, An C, Wang F, Zuo M, Hu K, Li Q. Comparisons of the Efficacy and Safety of Finasteride and Dutasteride for Benign Prostatic Hyperplasia: A Network Meta-Analysis. *Am J Ther.* 2017 Sep/Oct;24(5):e517-e523. doi: 10.1097/MJT.0000000000000326. PMID: 26322675.
12. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract.* 2008 Oct;62(10):1547-59
13. Yuan, Jin-Qiu PhD; Mao, Chen PhD; Wong, Samuel Yeung-Shan MD, PhD; Yang, Zu-Yao PhD; Fu, Xiao-Hong PhD; Dai, Xiao-Yu MD, PhD; Tang, Jin-Ling MD, PhD Comparative Effectiveness and Safety of Monodrug Therapies for Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia, *Medicine*: July 2015 - Volume 94 - Issue 27 - p e974. doi: 10.1097/MD.0000000000000974
14. [Walker A](#), [Doyle S](#), [Posnett J](#) et al. Cost-effectiveness of single-dose tamsulosin and dutasteride combination therapy compared with tamsulosin monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia in the UK. *BJU Int.* 2013;112(5):638-46.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 39, LAUDO2), a parte autora, com 71 anos de idade, possui diversas comorbidades: hipertensão essencial, em uso de enalapril e hidroclorotiazida; depressão, em uso de escitalopram e amitriptilina; hiperplasia prostática benigna, em uso de doxazosina associada à finasterida e tansulosina associada à dutasterida; vasculopatia, em uso de cilostazol e distúrbios do sono, em uso de zolpidem. Esta nota técnica versará sobre o pleito de tansulosina associada à dutasterida para tratamento de HBP.

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é uma das doenças mais comuns no homem idoso. O termo HPB se refere a uma definição histopatológica caracterizada pela hiperplasia de células epiteliais e estromais que se inicia na zona periuretral e na zona de transição da próstata. O quadro clínico típico desses pacientes inclui aumento da frequência miccional, noctúria,

intermitência, urgência, esforço miccional, jato urinário fraco e sensação de esvaziamento vesical incompleto. Esse conjunto de sintomas é classicamente denominado STUI (sintomas do trato urinário inferior). Nem todos os homens com evidência histológica de hiperplasia prostática benigna desenvolvem STUI. Além disso, nem todos os pacientes com evidência histológica de HPB e com STUI têm aumento prostático, do mesmo modo que o aumento prostático pode existir na ausência de STUI. Atualmente, reconhece-se que uma porção significativa dos sintomas é resultado de deficiência da musculatura detrusora relacionada à idade e não consequência de obstrução infravesical (1).

A decisão de tratar clinicamente a HPB equilibra a gravidade dos sintomas do paciente com os efeitos colaterais potenciais da terapia. A menos que os pacientes tenham desenvolvido obstrução da saída da bexiga, a HPB só requer terapia se os sintomas tiverem um impacto significativo na qualidade de vida do paciente. Os sintomas geralmente aparecem lentamente e progridem gradualmente ao longo de um período de anos. Mesmo sem terapia, muitos homens experimentam estabilização ou melhora dos sintomas ao longo do tempo (2). A prevalência da HBP aumenta com a idade, e de forma geral para homens entre 46 e 70 anos de idade o risco de desenvolver a doença é de aproximadamente 45%. As taxas de [incidência](#) aumentam de três casos por 1000 homens na faixa etária de 45-49 anos, para 38 casos por 1000 na faixa etária dos 75-79 anos. Ao passo que as taxas de [prevalência](#) são de 2,7% para homens na faixa etária dos 45-49 anos, aumentando para 24% na idade dos 80 anos (3).

Os pacientes com sintomas leves (IPSS <7) devem ser orientados para modificação do estilo de vida e vigilância ativa. As opções de tratamento para pacientes com sintomas moderados de HBP (IPSS 8–18) e graves (IPSS 19–35) incluem vigilância ativa/ modificação do estilo de vida, bem como tratamento farmacológico, terapias minimamente invasivas ou cirúrgicas (4). Com relação ao tratamento farmacológico, recomenda-se os alfa- bloqueadores (doxazosina, tansulosina, etc) como opção terapêutica de primeira linha no tratamento dos sintomas da HBP (3). Já os inibidores de 5-alfa-redutase (dutasterida, finasterida) podem ser prescritos a homens com sintomas do trato urinário baixo e próstata aumentada (>40 mL) ou PSA elevado (>1,6 ng/mL) e podem prevenir a progressão da doença, reduzindo a necessidade de cirurgia e retenção urinária aguda. Opções alternativas estão disponíveis para populações específicas de pacientes. Os inibidores da fosfodiesterase-5 podem ser uma opção em homens que também têm disfunção erétil. A combinação de alfa-bloqueadores e inibidores da 5-alfa-redutase é um tratamento efetivo para pacientes com STUI moderados a intensos, aumento do volume prostático (> 40 mL), PSA elevado (> 1,6 ng/mL) e fluxo urinário máximo reduzido. A terapia combinada é válida não apenas para alívio dos sintomas, mas, principalmente, para reduzir o risco de progressão da HPB, o que inclui, além do aumento do escore de sintomas, a ocorrência de retenção urinária, necessidade de tratamento cirúrgico, incontinência e infecção urinária e insuficiência renal (5).