Nota Técnica 202311

Data de conclusão: 04/03/2024 16:53:13

Paciente

Idade: 76 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: 8ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 202311

CID: C61 - Neoplasia maligna da próstata

Diagnóstico: C61 - 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: via oral

Posologia: Acetato de abiraterona 250mg - 4 comprimidos pela manhã. Uso contínuo.

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? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ACETATO DE ABIRATERONA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, em pacientes com adenocarcinoma de próstata metastático resistente à castração a alternativa disponível no SUS é o docetaxel (6).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: há medicamentos similares (Zostide®, Matiz®, Venomy®, Abba®, Balefio® e Rarija®) e genéricos

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) (8). A abiraterona apresenta atividade antitumoral tendo em vista que o câncer de próstata apresenta crescimento dependente de estímulo hormonal (8–10).
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 e prednisona (n=546) ou placebo e prednisona (n=542). Depois do seguimento mediano 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% de 0,70 a 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 os efeitos adversos, 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 (12). Os participantes foram randomizados em dois grupos: abiraterona, prednisolona e TPH (n=960) ou 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 e TPH prolongou sobrevida global de forma que, em 3 anos, 83% dos pacientes desse grupo estavam vivos, em comparação com 76% dos pacientes em uso de TPH isolada (RR para morte=0,63, IC95% de 0,52 a 0,76; P<0,001). Em contrapartida, pacientes utilizando o tratamento combinado 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 terapia combinada.
Já o estudo LATITUDE, ECR de fase 3, duplo cego, controlado por placebo, randomizou 1.199 pacientes para receber TPH, abiraterona e prednisona, ou TPH e placebos (13). Após uma mediana de acompanhamento 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% de 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% de

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 (14). A partir de 591 referências, foram selecionados cinco ECRs (estudos GETUG-AFU 15 (15), CHAARTED (16) e STAMPEDE-2016 (17) 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 e TPH, 1.557 fizeram uso de abiraterona e TPH e 3.329 utilizaram apenas TPH. A comparação indireta dos grupos docetaxel-TPH e abiraterona-TPH não demonstrou benefício estatisticamente significativo em sobrevida global (OR=0,84, IC95% de 0,67 a 1,06).
Estudos recentes destacam a associação entre abiraterona e eventos cardíacos importantes, como falência cardíaca e taquiarritmias (18). 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) (18,19). 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 (18). 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 a 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.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho de sobrevida global de aproximadamente 4 meses em relação ao tratamento com terapia de privação hormonal isolada.

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, resistente 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 a quimioterapia com docetaxel, alternativa disponível pelo SUS e recomendada nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), teve benefício clínico evidenciado em ensaios clínicos de elevado grau de evidência (17,23,24). Além de eficácia comprovada, a quimioterapia paliativa com docetaxel mostrou-se, em estudo adequado à realidade brasileira, custo-efetiva (20). O docetaxel também já foi comparado à abiraterona em pacientes com mais de 80 anos em estudo retrospectivo e apresentou toxicidade leve apenas com maior taxa de neutropenia febril (16%) (25). 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, sugerindo que formalmente eventuais restrições ao uso de docetaxel possam estender-se à utilização de abiraterona.

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]. [cited 2020 Apr 14]. Available from: 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;68:394–424.

4. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, Eggener S, Horwitz EM, Kane CJ, Kirkby E, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: Introduction, Risk Assessment, Staging, and Risk-Based Management. J Urol. 2022;208:10–18. doi: 10.1097/JU.0000000000002757.

5. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, Eggener S, Horwitz EM, Kane CJ, Kirkby E, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part II: Principles of Active Surveillance, Principles of Surgery, and Follow-Up. J Urol. 2022;208:19–25. doi: 10.1097/JU.0000000000002758.

6. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. 2015 [cited 2020 Apr 11].

7. CONITEC. Abiraterona para câncer de próstata metastático resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 12]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Abiraterona_Adenocarcinoma_464_2019.pdf.

8. De Bono J, Attard G, Reid A, Parker C, Dowsett M, Mollife R, Yap T, Molina A, Lee G, Dearnaley D. 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;26:5005–5005.

9. 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;26:4563–4571.
10. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman Jr OB, Saad F. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011;364:1995–2005.
11. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ. 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;16:152–160.
12. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Ritchie AWS, Amos CL, Gilson C, Jones RJ, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med. 2017;377:338–351. doi: 10.1056/NEJMoa1702900. Cited: in: : PMID: 28578639.
13. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüro?lu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2017;377:352–360.
14. Wallis CJ, Klaassen Z, Bhindi B, Goldberg H, Chandrasekar T, Farrell AM, Boorjian SA, Kulkarni GS, Karnes RJ, Satkunasivam R. 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;73:834–844.
15. Gravis G, Boher J-M, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B. 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;70:256–262.
16. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong Y-N, Hahn N, Kohli M, Cooney MM. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2015;373:737–746.
17. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G. 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;387:1163–1177.
18. Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Pariente A, Shaffer CM, Malouf GG, Dureau P, Potey C, Funck-Brentano C, Roden DM, Moslehi JJ. Heart failure and atrial tachyarrhythmia on abiraterone: A pharmacovigilance study. Arch Cardiovasc Dis. 2020;113:9–21.
19. De Nunzio C, Lombardo R, Tema G, Voglino O, Sica A, Baldassarri V, Nacchia A, Iacovelli R, Bracarda S, Tubaro A. 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.
20. 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.
21. Norum J, Nieder C. Treatments for metastatic prostate cancer (mPC): a review of costing evidence. Pharmacoeconomics. 2017;35:1223–1236.
22. National Institute for Health and Care Excellence. Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel containing regimen [Internet]. 2016 [cited 2020 Apr 15]. Report No.: 259. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta259.
23. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong Y-N, Hahn

N, Kohli M, Cooney MM. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2015;373:737–746.
24. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, Shevrin DH, Dreicer R, Hussain M, Eisenberger M. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. J Clin Oncol. 2018;36:1080.
25. Leibowitz-Amit R, Templeton AJ, Alibhai SM, Knox JJ, Sridhar SS, Tannock IF, Joshua AM. Efficacy and toxicity of abiraterone and docetaxel in octogenarians with metastatic castration-resistant prostate cancer. J Geriatr Oncol. 2015;6:23–28. doi: 10.1016/j.jgo.2014.09.183. Cited: in: : PMID: 25301537.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Justificativa para Prescrição
Parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - LAUDO14) descrevendo ser portadora de adenocarcinoma de próstata (CID10: C61) gleason 9 com diagnóstico em 2012. Realizou inicialmente prostatectomia e radioterapia de resgate por apresentar margens comprometidas. Iniciou, então, tratamento com hormonioterapia em regime intermitente, por não apresentar doença metastática. Após apresentar resistência à castração, paciente iniciou com bloqueio hormonal periférico, porém ainda com aumento progressivo de PSA. Em novembro de 2022 apresentou progressão de doença na forma de metástases ósseas. Nessa situação pleiteia tratamento paliativo com abiraterona, já deferido por antecipação de tutela em janeiro de 2023.
No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de próstata é a neoplasia maligna 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 ao diagnóstico, o que torna a doença incurável (2). O diagnóstico de câncer de próstata localizado ocorre em média aos 66 anos de idade, já o diagnóstico de câncer de próstata metastático dá-se, geralmente, em pacientes mais velhos, culminando com elevada mortalidade naqueles que possuem mais 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.
Para pacientes com doença localizada existem múltiplas possibilidades de tratamento a depender de variáveis clínicas e laboratoriais como idade do paciente, performance clínica, agressividade da doença (avaliada por biópsia) e valor de PSA ao diagnóstico. O tratamento da doença local pode ser realizado com cirurgia, radioterapia, braquiterapia ou até vigilância ativa a depender das variáveis citadas anteriormente. Uma combinação destes tratamentos também pode ser realizada buscando a diminuição dos índices de recidiva tanto bioquímica (novo aumento de PSA) como clínica (4,5).
Segundo as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Adenocarcinoma de Próstata, elaboradas pelo Ministério da Saúde em 2016, as opções terapêuticas para pacientes com doença metastática englobam a terapia de privac?a?o hormonal (TPH) associada ao bloqueio hormonal cirúrgico (castração)(6). Embora a TPH apresente resultados iniciais satisfatórios, trata-se apenas 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 mesmas diretrizes apresentam alternativas terapêuticas, tais como cabazitaxel associado a prednisona, mitoxantrona, cetoconazol, abiraterona, enzalutamida, bisfosfonatos e denosumabe sem recomendações específicas (6)**.**