Nota Técnica 297587

Data de conclusão: 30/12/2024 16:52:36

Paciente

Idade: 77 anos

Sexo: Masculino

Cidade: São José do Inhacorá/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 Santo Ângelo

Tecnologia 297587

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: APALUTAMIDA

Via de administração: VO

Posologia: Apalutamida 60 mg, 120 cps/mês. Tomar 04 cps ao dia. Solicito inicialmente seis meses de tratamento.

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: APALUTAMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: manutenção do uso de agonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante (ALHRH) até que fosse indicado início de tratamento para doença metastática.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: APALUTAMIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: APALUTAMIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: APALUTAMIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A apalutamida é um inibidor seletivo do receptor de androgênio (RA) administrado por via oral, que se liga diretamente ao domínio de ligação do ligante do RA (6). Essa inibição resulta na diminuição da proliferação de células tumorais e aumento da apoptose (morte celular), levando a uma diminuição no volume do tumor (7).

O fármaco foi avaliado no contexto de doença resistente à castração mas não metastática no ensaio clínico randomizado (ECR) denominado SPARTAN, de fase III, duplo-cego, que incluiu 1.207 pacientes com câncer de próstata não metastático, refratário à castração, com boa capacidade funcional (ECOG 0 ou 1), randomizados em dois grupos: 806 pacientes receberam apalutamida 240 mg/dia e 401 receberam placebo. Todos os pacientes receberam terapia de privação androgênica (ADT, do inglês Androgen Deprivation Therapy). De acordo com os resultados, a sobrevida livre de metástases foi de 40,5 meses no grupo apalutamida em comparação com 16,2 meses no grupo placebo (razão de riscos (HR) = 0,28; IC95% = 0,23 - 0,35; P<0,001) e o tempo para a progressão sintomática foi significativamente maior com apalutamida do que com placebo (HR = 0,45; IC95%, 0,32 a 0,63; P <0,001). Quanto à segurança, a taxa de eventos adversos que levaram à descontinuação no estudo foi de 10,6% no grupo apalutamida e 7,0% no grupo placebo. Os seguintes eventos adversos (EA) foram menos frequentes no grupo placebo: fadiga (30,4% vs. 21,1%), erupção cutânea (23,8% vs. 5,5%), quedas (15,6% vs. 9,0%), fratura (11,7% vs. 6,5%), hipotireoidismo (8,1% vs. 2,0%) e convulsão (0,2% vs. 0%) (8).

Smith e colaboradores apresentaram dados de atualização da segurança e eficácia da apalutamida no estudo de fase III SPARTAN (9). A duração mediana do tratamento foi de 32,9 meses para o grupo apalutamida e 11,5 meses para o grupo placebo. A sobrevida global mediana foi marcadamente mais longa com apalutamida versus placebo, alcançando significância estatística pré-especificada (73,9 vs 59,9 meses, razão de riscos (HR)=0,78, IC95%, 0,64 - 0,96; p=0,016). A apalutamida também prolongou o tempo para quimioterapia citotóxica (TTChemo) versus placebo (HR = 0,63; IC95% 0,49 - 0,81; p=0,0002). As taxas de descontinuação nos grupos apalutamida e placebo devido à doença progressiva foram de 43% e 74%, e devido a eventos adversos de 15% e 8,4%, respectivamente. A terapia subsequente foi recebida por 371 (46%) pacientes no braço apalutamida e por 338 (84%) pacientes no braço placebo, incluindo 59 pacientes que receberam apalutamida após o crossover (pessoas randomizadas para placebo mais ADT cruzaram para o grupo apalutamida mais ADT). A segurança foi consistente com avaliações anteriores; eventos adversos de grau 3–4 (apalutamida versus placebo) incluíram erupção cutânea (5,2% versus 0,3%), fraturas (4,9% versus 1,0%), quedas (2,7% versus 0,8%), doença cardíaca isquêmica (2,6% versus 1,8%), e distúrbios cerebrovasculares isquêmicos (1,6% vs 0,8%).

Como limitações deste estudo, cita-se que houve crossover e que pode haver confundimento residual por co-intervenção (pessoas randomizadas para apalutamida passaram a receber abiraterona ou enzalutamida).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual

APATULAMIDA	60 MG COM REV13 CT FR PLAS PEAD/PP OPC X 120	R$??11.355,26	R$ 147.618,38

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O medicamento apalutamida é produzido pelo laboratório Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA, sob o nome comercial Erleada®, em comprimidos revestidos de 60mg e comercializado em caixas com 120 unidades. Em consulta à tabela CMED em fevereiro de 2024 e considerando os dados da prescrição, foi construída a tabela acima estimando o custo de um ano de uso do medicamento.

O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canada? reconheceu o benefício do uso de apalutamida para tratamento de pacientes com cancer de prostata resistente a castração e sem metástase a distância, condicionando o reembolso ao uso em associação com terapia de privação androgênica e algumas restrições. Entretanto, a razão incremental de custo efetividade (RCEI) foi de $198.826 por QALY ganho e, por conta disso, a recomendação final foi aprovar seu uso apenas após redução de custo para um limiar aceitável de custo-efetividade (10).

A apalutamida foi também avaliada pelo National Institute For Health And Care Excellence (NICE), do Reino Unido. Em relatório preliminar, a agência havia se posicionado desfavoravelmente para incorporação do medicamento ao sistema de saúde, citando que as evidências sugerem que, em comparação com o placebo mais ADT, a apalutamida mais ADT aumenta o tempo até a doença progredir e tempo de sobrevida global; porém, essa evidência é incerta uma vez que houve cruzamento nos grupos do estudo, e uso de tratamentos não disponíveis no sistema público. Ainda, foi descrito que as estimativas de custo-efetividade seriam incertas e mais altas do que o NICE considera como um uso aceitável dos recursos do sistema público de saúde. No relatório final, a apalutamida foi recomendada para uso no NHS como uma opção para o tratamento de câncer de próstata não metastático com recidiva hormonal e alto risco de metástase em adultos (alto risco é definido como um nível de antígeno prostático específico no sangue que dobrou em 10 meses ou menos em ADT contínua), apenas se a empresa fornecer apalutamida em acordo comercial. Dessa forma, a empresa disponibiliza apalutamida para o NHS com desconto, cuja magnitude é confidencial. Devido aos acordos comerciais confidenciais, as razões de custo-efetividade incremental não estão descritas no relatório (11).

Não encontramos estudos de custo-efetividade para o uso de apalutamida na condição em questão para a realidade brasileira, e não há avaliação sobre o fármaco pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC).

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

livre de metástase de 14 meses em relação ao tratamento com placebo.

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

Conclusão

Tecnologia: APALUTAMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Os estudos de eficácia e segurança da utilização de apalutamida como terapia sistêmica em pacientes com câncer de próstata não metastático demonstram benefício clinicamente relevante para a tecnologia pleiteada com ganho de sobrevida livre de metástases e sobrevida global.
No entanto, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a incorporação deste tratamento em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave como é o caso do câncer de próstata. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável

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. Haese A, Becker C, Noldus J, Graefen M, Huland E, Huland H, Lilja H. Human glandular kallikrein 2: a potential serum marker for predicting the organ confined versus non-organ confined growth of prostate cancer. J Urol. 2000;163:1491–1497. doi: 10.1016/s0022-5347(05)67649-5. Cited: in: : PMID: 10751864.
4. 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.
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata [Internet]. 2016. Available from:

http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_AdenocarcinomadeProstata_.pdf.
6. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med. 2018;378:1408–1418.
7. UpToDate. Apalutamide: Drug information [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/apalutamide-drug-information?search=apalutamide&source=panel_search_result&selectedTitle=1~19&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
8. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018;378:1408–1418. doi: 10.1056/NEJMoa1715546. Cited: in: : PMID: 29420164.
9. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol. 2021;79:150–158. doi: 10.1016/j.eururo.2020.08.011. Cited: in: : PMID: 32907777.
10. CADTH Canadian pan-Canadian Oncology Drug Review. Erleada for Castrate Resistant Prostate Cancer. 2018. [Internet]. Available from: https://www.cadth.ca/erleada-castrate-resistant-prostate-cancer-details.
11. National Institute For Health And Care Excellence. Apalutamide with androgen deprivation therapy for treating high-risk hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer. Technology appraisal guidance [TA740]Published: 28 October 2021. [Internet]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta740/chapter/.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - LAUDO) descrevendo ser portadora de adenocarcinoma de próstata (CID10: C61). O paciente já foi tratado com leuprorrelina e bicalutamida, porém apresentou progressão bioquímica de sua doença. Nessa situação pleiteia tratamento com apalutamida já concedida em antecipação de tutela em outubro de 2023.
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 evoluirão para metástases à distância. No entanto, muitos tumores clinicamente classificados como localizados não o são de fato, levando a indicações terapêuticas curativas não efetivas (2,3). O diagnóstico de câncer de próstata localizado ocorre em média aos 66 anos de idade 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 (4).
As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, publicadas pela CONITEC em maio de 2016 (5), orientam o tratamento da patologia. Para pacientes com doença localizada, as opções terapêuticas disponíveis atualmente variam conforme a agressividade do tumor e as características do paciente, e incluem desde observação ou vigilância ativa até condutas invasivas (como a prostatectomia radical) ou radioterapia nos pacientes com tumores de comportamento mais agressivo.
O câncer de próstata avançado (tumores que apresentam recorrência após tratamento primário curativo, ou tumores que se apresentam metastáticos desde o seu diagnóstico) tem seu

tratamento inicial baseado na castração cirúrgica ou medicamentosa. Os objetivos do tratamento da neoplasia prostática avançada visam não somente prolongar a vida do doente mas também prevenir e postergar os sintomas associados à progressão da doença, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo a morbidade do tratamento. Em pacientes refratários a esses tratamentos e sintomáticos, as diretrizes brasileiras recomendam quimioterapia paliativa com docetaxel associado à prednisona. Aos pacientes cuja doença progride em uso de docetaxel, as diretrizes discorrem sobre alternativas terapêuticas (cabazitaxel associado a prednisona, mitoxantrona, cetoconazol, abiraterona, enzalutamida, bisfosfonatos e denosumabe) sem recomendações específicas(5).

Cabe mencionar que as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata (5) definem doença resistente à castração como: a) progressão bioquímica em três medidas consecutivas do antígeno prostático específico (PSA) em paciente com níveis de testosterona de castração (abaixo de 50 ng/mL ou 1,7 nmol/L), com um PSA acima de 2 ng/mL, ou b) progressão radiológica da doença num paciente com níveis de testosterona de castração, progressão essa definida pelo aparecimento de duas ou mais lesões ósseas na cintilografia ou aumento de lesões de tecidos moles usando-se o método Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) de avaliação. Não há indicação específica de tratamento para pacientes resistentes à castração, mas sem evidência de metástases além da recomendação de manutenção da hormonioterapia (5).