Nota Técnica 376435

Data de conclusão: 16/07/2025 10:46:28

Paciente

Idade: 84 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Capela de Santana/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 376435

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: DAROLUTAMIDA

Via de administração: VO

Posologia: darolutamida 300mg. 2 cp VO de 12/12h, uso contínuo até progressão da doença.

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: DAROLUTAMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: docetaxel (5)

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DAROLUTAMIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DAROLUTAMIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DAROLUTAMIDA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A darolutamida age por meio de um mecanismo que inibe seletivamente a atividade dos receptores de androgênio, que são proteínas localizadas nas células cancerígenas da próstata. A darolutamida atua como um antagonista do receptor de androgênio, o que significa que impede a ligação dos hormônios sexuais masculinos, chamados androgênios, aos receptores, impedindo sua ativação. Os androgênios, como a testosterona, são essenciais para o crescimento e a sobrevivência das células da próstata. Ao bloquear a ativação dos receptores de androgênio, a darolutamida inibe o sinal de crescimento que o câncer de próstata depende para se desenvolver e se espalhar. Isso resulta na redução da proliferação celular, indução da morte celular programada (apoptose) e supressão do crescimento tumoral (6).
No estudo ARASENS (7) de fase III, pacientes com câncer de próstata metastático sensível a hormônios foram randomizados na proporção de 1:1 para receber darolutamida ou placebo correspondente, ambos em combinação com terapia de privação de andrógenos e docetaxel. O desfecho primário do estudo foi a sobrevida global. O risco de morte foi 32,5% menor no grupo darolutamida em comparação com o grupo placebo (HR 0,68). Em relação à sobrevida global após 4 anos, 62,7% dos pacientes no grupo experimental estavam vivos, em comparação com 50,4% no grupo controle. Em relação aos efeitos adversos graves de grau 3 ou 4, a prevalência foi semelhante nos grupos: 66,1% no grupo experimental e 63,5% no grupo placebo.
Uma revisão sistemática foi realizada para avaliar terapias triplas e duplas em pacientes com câncer de próstata metastático sensível a hormônios. A terapia tripla composta de terapia de privação de andrógeno mais um inibidor da via do receptor de andrógeno mais docetaxel demonstrou melhorar a sobrevivência geral em relação à terapia de privação de andrógeno mais docetaxel. No estudo ARASENS, citado acima (darolutamida), os resultados foram significativos na população geral, nos pacientes com doença de novo, doença de alto volume, e doença de alto e baixo risco. O estudo PEACE-1 (acetato de abiraterona + prednisona), mostrou uma redução estatisticamente significativa no risco de eventos na população geral e nos pacientes com alto volume de doença. No estudo ENZAMET (enzalutamida), foi encontrada uma redução significativa apenas nos pacientes com a doença de novo. Não houve significância estatística na população geral e nos subgrupos de alto e baixo volume, enquanto nos pacientes com doença recorrente o risco foi aumentado (8).
Revisão sistemática com metanálise avaliando a segurança do tratamento com darolutamida em pacientes com câncer de próstata (9) identificou três estudos com 2.902 pacientes (1.652 tratados com darolutamida e 1.250 com placebo). Darolutamida não aumentou os EA que levaram à interrupção do tratamento em comparação com o placebo (OR agrupado 1,176; IC95% de 0,918 a 1,507; P=0,633). Não houve diferença entre darolutamida e placebo em termos de astenia, arritmia cardíaca, distúrbio cardíaco, distúrbio da artéria coronária, distúrbio do humor depressivo, quedas, fadiga, insuficiência cardíaca, ondas de calor, hipertensão, distúrbio de deficiência mental, erupção cutânea, convulsões e perda de peso. O único evento adverso de interesse com uma diferença estatisticamente significativa em favor do placebo foi fraturas ósseas (OR agrupado 1,523; IC95% de 1,081 a 2,146).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Total
DAROLUTAMIDA	300 MG COM REV CT FR PLAS	120	R$ 11.699,32	R$ 140.391,84

PEAD OPC X 120

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.
Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA, em junho de 2025 e com os dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento, considerando a alternativa mais econômica disponível.
O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence) recomendou a incorporação da darolutamida com terapia de privação de andrógeno e docetaxel para tratamento de câncer de próstata metastático hormônio-sensível (10). O comitê considerou que um ICER máximo aceitável seria próximo a £ 20.000 por QALY ganho, para levar em conta o impacto das incertezas na plausibilidade clínica da sobrevida global e livre de progressão modelada, e o impacto desconhecido do declínio do efeito do tratamento. Devido aos descontos confidenciais, os resultados de custo-efetividade não podem ser relatados aqui. Aplicando descontos confidenciais para darolutamida mais ADT e docetaxel, seus comparadores e outros tratamentos após a progressão, e considerando suas preferências, o comitê observou que as estimativas de custo-efetividade estavam dentro da faixa máxima aceitável de ICER. Ou seja, considerou darolutamida mais ADT e docetaxel como um uso aceitável dos recursos do NHS. Portanto, o comitê o recomendou para uso rotineiro no NHS.
O painel da Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) do Canada? também realizou avaliação do uso de darolutamida para tratamento de pacientes com diagnóstico de câncer de próstata metastático hormônio-sensível (mCSPS) chegando a conclusões semelhantes (11). O seu reembolso foi recomendado somente se os pacientes fossem elegíveis para quimioterapia e com um estado de saúde relativamente bom (ou seja, com bom desempenho funcional). Os pacientes não devem ter recebido terapia de privação de andrógeno (ADT) para a doença metastática durante mais de 6 meses, não devem ter completado ADT para a doença não metastática no último ano, nem devem ter recebido outras terapias sistêmicas prévias para o mCSPC.
A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), avaliou a darolutamida para o tratamento de pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático virgens de tratamento. A análise econômica demonstrou uma razão de custo-efetividade incremental de aproximadamente R$ 397.283 por ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ), valor significativamente superior ao limiar adotado para decisões de incorporação. Mesmo com a proposta de desconto e modelo de compartilhamento de risco apresentada pelo fabricante, o custo permaneceu elevado. O impacto orçamentário estimado em R$ 235 milhões em cinco anos reforçou a recomendação pela não incorporação da darolutamida ao SUS, diante do perfil de custo-efetividade considerado desfavorável.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida global após 4 anos de uso.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: DAROLUTAMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe um ensaio clínico randomizado avaliando a efetividade do uso de darolutamida para o tratamento do câncer de próstata metastático sensível a hormônio, combinado à docetaxel e terapia de privação de andrógeno. Na comparação com a terapia dupla disponível no SUS o benefício de sobrevida global do acréscimo do medicamento foi de 12% após 4 anos de seguimento - aproximadamente metade dos pacientes tratados com terapia dupla estarão vivos após o período de 4 anos, enquanto que com a terapia tripla a estimativa é de 62% de pacientes vivos. Observa-se que, mesmo se tratando de doença avançada e incurável, a terapia dupla é capaz de prolongar a sobrevida dos pacientes.
A despeito da relação de custo-benefício favorável nos estudos realizados em países de alta renda, a darolutamida para tratamento de neoplasia de próstata já foi submetida a avaliação pela CONITEC no contexto nacional do SUS, com parecer desfavorável. Além da evidência limitada, o esquema terapêutico pleiteado apresenta 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 sua incorporação 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 que, embora apresente uma razoável expectativa de vida, pode trazer prejuízos à qualidade de vida. 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 avaliação desfavorável emitida pela CONITEC, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável
A respeito do eventual efeito da interrupção do tratamento já instituído, restam incertezas clínicas. Não há estudos ou evidências científicas sobre tal situação. O principal risco com a suspensão do tratamento fornecido através de antecipação de tutela é o de progressão da doença. No entanto, este risco também existe na vigência do tratamento, não sendo possível garantir, para o caso específico e conforme os princípios da medicina baseada em evidências, que eventual progressão da doença ou período de remissão seja inequivocamente causada pelo tratamento. Por fim, não identificamos necessidade de suspensão gradual da medicação.

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 - INCA [Internet]. [citado 5 de agosto de 2024]. Estatísticas de câncer. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-

br/assuntos/cancer/numeros/estatisticas-de-cancer
2. Jonathan L Wright. UpToDate. [citado 5 de agosto de 2024]. Prostate cancer in older males. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/prostate-cancer-in-older-males
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 [Internet]. 2018 [citado 5 de agosto de 2024];68(6):394–424. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21492
4. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: Introduction, Risk Assessment, Staging, and Risk-Based Management | Journal of Urology [Internet]. [citado 5 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.0000000000002757
5. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata [Internet]. 2015 [citado 5 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/ddt_adenocarcinoma_prostata.pdf
6. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med [Internet]. 28 de março de 2019 [citado 5 de agosto de 2024];380(13):1235–46. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1815671
7. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med [Internet]. 24 de março de 2022 [citado 5 de agosto de 2024];386(12):1132–42. Disponível em: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2119115
8. Hussain M, Fizazi K, Shore ND, Heidegger I, Smith MR, Tombal B, et al. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Combination Treatment Outcomes: A Review. JAMA Oncol [Internet]. 1o de junho de 2024 [citado 5 de agosto de 2024];10(6):807–20. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.0591
9. Turco F, Gillessen S, Treglia G, Fizazi K, Smith MR, Tombal B, et al. Safety profile of darolutamide versus placebo: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis [Internet]. 14 de dezembro de 2023 [citado 5 de agosto de 2024];1–8. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41391-023-00775-y
10. National Institute for Health and Care Excellence. Darolutamide with androgen deprivation therapy and docetaxel for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer. [Internet]. 2023 [citado 5 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta903
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Darolutamide (Nubeqa) for Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. 2023; Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0294%20Nubeqa%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation_KT_DM_KT-meta.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, de 83 anos, apresenta laudo médico com diagnóstico de neoplasia de próstata, identificado em 2013 (Evento 1, LAUDO2, Página 1). Foi submetido à orquiectomia e realizou tratamento medicamentoso com flutamida por três anos. O tumor apresentava escore Gleason 7, com PSA inicial de 165 ng/mL. Em 2020, o PSA atingiu 13 ng/mL, caracterizando recidiva bioquímica sem metástases à distância. Com testosterona em 10 ng/dL, iniciou-se tratamento sistêmico com análogos do LHRH (leuprorrelina). Em 2021,

foram identificadas adenomegalias e metástases ósseas. O paciente foi submetido à radioterapia nas lesões metastáticas e no leito prostático para controle local da doença, mantendo tratamento sistêmico com hormonioterapia. Em 2023, apresentou PSA elevado (281 ng/mL), compatível com progressão da doença, apesar de estar castrado químicamente. Diante da idade avançada e comorbidades, optou-se por não iniciar quimioterapia, sendo indicada a introdução de antiandrogênico darolutamida associado à leuprorrelina. Em agosto de 2024, iniciou o uso por antecipação de tutela de darolutamida, apresentando boa resposta clínica. Em fevereiro de 2025, foi informado que, em virtude da resposta favorável à darolutamida, não será necessário manter o uso de leuprorrelina (Evento 82, PET1). Nessa situação, pleiteia tratamento com Darolutamida.

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).

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) (5). 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 (5).