



# RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação  
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

**ABIRATERONA, APALUTAMIDA, DAROLUTAMIDA E ENZALUTAMIDA**  
para o tratamento de indivíduos com câncer de próstata resistente à castração  
(CPRC) não metastático e metastático em pacientes virgens de tratamento e  
metastático em pacientes com uso prévio de quimioterapia

## **2024 Ministério da Saúde.**

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

### **MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: [gov.br/conitec/pt-br](http://gov.br/conitec/pt-br)

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Melina Sampaio de Ramos Barros

### **Revisão técnica**

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

### **Layout e diagramação**

Clarice Macedo Falcão

Marina de Paula Tiveron

### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

# ABIRATERONA, APALUTAMIDA, DAROLUTAMIDA E ENZALUTAMIDA

para o tratamento de indivíduos com câncer de próstata resistente à castração (CPRC) não metastático e metastático em pacientes virgens de tratamento e metastático em pacientes com uso prévio de quimioterapia

## O que é o câncer de próstata?

O câncer de próstata é um tumor maligno com grande impacto em saúde pública. É o segundo tipo de câncer mais comum entre homens, correspondendo a 13,5% dos casos. Estima-se que haja 29,3 casos novos para cada 100 mil homens em todo o mundo. No Brasil, entre os anos de 2020 e 2022, ocorreram 65.840 novos casos de câncer de próstata por ano. O adenocarcinoma é o tipo mais frequente de câncer de próstata, correspondendo a 90% dos casos. Outros tipos são mais raros, como os sarcomas e linfomas.

A causa desse câncer não é exatamente conhecida, porém há alguns fatores de risco a ele relacionados: idade avançada, etnia (mais frequente em negros), histórico familiar da doença, alterações em genes associados ao surgimento de tumores, níveis aumentados de androgênios – hormônios ligados, entre muitas outras coisas, ao desenvolvimento reprodutor e sexual de pessoas com órgãos sexuais masculinos –, obesidade, tabagismo etc. Além disso, profissionais que estão mais expostos à radiação e a elementos radioativos, como radiologistas, bombeiros e operários de usinas de eletrônicos e eletrodos, podem também estar mais vulneráveis a desenvolver esse quadro clínico.

## Como os pacientes com câncer de próstata são tratados no SUS?

O rastreamento por meio de exames de sangue e do exame de toque retal é fundamental para o diagnóstico precoce do câncer de próstata, pois a maioria dos pacientes não apresenta sintomas.

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recomenda a realização do exame do antígeno prostático específico (PSA, do inglês *Prostate-Specific Antigen*) como ferramenta diagnóstica. Quanto maiores os níveis desse antígeno no sangue, maiores as chances de desenvolvimento de câncer de próstata. A confirmação diagnóstica pode ser feita por biópsia guiada por ultrassonografia ou, em casos específicos, por biópsia guiada por ressonância magnética.



---

A Terapia de Privação (ou supressão) Androgênica (TPA) é a base do tratamento do câncer de próstata. Se o câncer avançado responde ao tratamento hormonal, ele é classificado como Câncer de Próstata Sensível à Castração e Metastático (CPSCm). Porém, quando os pacientes apresentam progressão da doença apesar da TPA, o tumor é classificado como câncer de Próstata Resistente à Castração e Metastático (CPRCm).

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Adenocarcinoma de Próstata, o tratamento do câncer de próstata é determinado em função do estágio e da gravidade da doença, bem como dos tipos de lesões existentes e das características do paciente.

Nos casos de doença localizada e de baixo risco, as opções terapêuticas envolvem um acompanhamento mais ou menos intensivo e cirurgia para remoção total da próstata. Pacientes no estágio inicial podem ainda fazer uso de radioterapia/braquiterapia e de TPA, a depender do risco de retorno da doença.

Por outro lado, para pacientes com câncer de próstata avançado ou localmente avançado, é indicada a retirada total da próstata com ou sem radioterapia e TPA cirúrgica (remoção dos testículos) ou hormonal de longo prazo. Em geral, a quimioterapia é reservada para pacientes que apresentam progressão da doença mesmo com o uso de TPA.

No entanto, embora possa ocorrer a resistência à castração, as DDT recomendam que pessoas com câncer de próstata progressivo continuem em uso de terapia hormonal, pois são observados benefícios no uso de medicamentos inibidores de receptores androgênicos, como a apalutamida, a enzalutamida e a darolutamida.

Desde 2019, a abiraterona recebeu recomendação da Conitec de incorporação ao SUS no SUS para CPRCm com uso prévio de docetaxel (quimioterapia). Todavia, diretrizes internacionais indicam abiraterona e enzalutamida para CPRCm virgem de tratamento e com uso prévio de quimioterapia. Já apalutamida, darolutamida e enzalutamida são recomendadas para Câncer de Próstata Resistente à Castração Não Metastático (CPRCnm).

Diante disso, o presente relatório buscou avaliar sob os pontos de vista clínico e econômico abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida para pacientes com CPRCm e com CPRCnm.

## **Medicamentos analisados: abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida**

A abiraterona inibe a produção de androgênios. Já os medicamentos apalutamida, darolutamida e enzalutamida atuam como inibidores do receptor androgênico. Este receptor é uma proteína presente em algumas células, a que se ligam os hormônios citados acima. Quando ocorre

---

essa conexão, pode haver a expressão de certos genes, como se observa, por exemplo, no crescimento de pêlos.

No que diz respeito ao câncer de próstata, essa ligação entre androgênios e seus receptores incentiva a proliferação celular, podendo, em alguns casos, contribuir para o seu desenvolvimento. Sendo assim, tais medicamentos poderiam colaborar para interromper ou diminuir a progressão dessa condição clínica.

### **Evidências clínicas para CPRCnm**

No caso de pacientes com CPRCnm, apalutamida, darolutamida e enzalutamida se mostraram eficazes em relação ao aumento do tempo de vida sem o surgimento de metástase (deslocamento de células cancerígenas para outras partes do corpo). Enquanto a apalutomida diminuiu em 51% o risco de metástase ou morte em comparação com o placebo (substância sem efeito terapêutico), darolutamida e enzalutamida tiveram reduções de 72% e 71%, respectivamente.

Verificou-se ainda que a apalutomida levou a um menor risco de metástase ou morte quando comparada à darolutamida, mas não apresentou diferenças em relação à enzalutamida. Além disso, a darolutamida apresentou maior taxa de risco de metástase ou morte em comparação à enzalutamida.

Apalutamida, darolutamida e enzalutamida mostraram-se mais eficazes do que o placebo no que diz respeito ao aumento do tempo de vida. Não foram verificadas diferenças significativas de desempenho quando considerados apenas os resultados das três intervenções.

No que diz respeito à frequência de eventos adversos gerais, viu-se que ela foi maior em todas as combinações de TPA com as três alternativas terapêuticas em comparação com TPA + placebo. No entanto, novamente essas opções não apresentaram diferença significativa quando comparadas entre si.

### **Evidências clínicas para CPRCm não submetidos à quimioterapia**

Quando avaliados os resultados das tecnologias para pacientes com CPRCm não submetidos à quimioterapia, abiraterona e enzalutamida diminuíram o risco de óbito diminuída em 25% e 29%, nessa ordem. As duas tecnologias não tiveram diferença significativa entre si em relação a esse aspecto.

Sobre o risco de progressão radiológica (isto é, detectada em exames de imagem) ou morte, enzalutamida e abiraterona mostraram-se mais eficazes do que o placebo para a sua diminuição em 73% e 47%, respectivamente. Sobre esse aspecto, a enzalutamida mostrou-se superior à bicalutamida, tendo demonstrado uma redução de 68% no risco em questão. Vale dizer que nenhuma comparação entre as tecnologias apresentou diferença significativa do ponto de

---

vista estatístico.

No que diz respeito a eventos adversos graves, com risco à vida/limitantes ou que levam a óbito, nenhuma das intervenções mostrou diferença significativa quando comparada ao placebo ou entre elas mesmas.

### **Evidências clínicas para CPRCm já submetidos à quimioterapia**

Quando avaliados os efeitos para pacientes com CPRCm que já fizeram quimioterapia, abiraterona (recomendada no SUS para essa população) e enzalutamida diminuíram o risco de óbito em 27% e 37% em comparação ao placebo, respectivamente. Porém, as duas alternativas não tiveram diferença significativa quando comparadas entre si.

Acerca do risco de progressão radiológica, a abiraterona possibilitou uma diminuição de 34% e a enzalutamida de 60% em relação ao placebo. A esse respeito, a enzalutamida demonstrou uma diminuição de 39% do risco em comparação à abiraterona. Afora isso, a enzalutamida mostrou-se 15% mais segura do que o placebo, quando considerado o risco de eventos adversos graves, com risco à vida/limitantes ou de óbito.

### **Avaliação econômica e de impacto orçamentário**

Para CPRCnm, a tecnologia considerada menos custosa para a obtenção de um ano de vida com qualidade foi a darolutamida, cujo custo seria de R\$ 204.350. Em seguida, vieram a enzalutamida, com um ônus de R\$ 362.995, e a apalutamida, correspondente à cifra de R\$ 598.780. Em termos do investimento para um ano de vida ganho, os valores são de R\$ 179.957, R\$366.562 e R\$ 810.503 para essas tecnologias, nessa ordem. De todo modo, nenhuma delas foi considerada custo-efetiva quando levado em conta o limiar de custo-efetividade da Conitec.

No caso dos pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia, a abiraterona correspondeu aos valores de R\$ 36.759 por ano de vida com qualidade e de R\$ 29.551 por ano de vida ganho. Já a enzalutamida geraria um ônus de R\$ 702.849 para um ano de vida com qualidade e de R\$635.189 por ano de vida ganho. Sendo assim, a abiraterona demonstrou-se custo-efetiva, mas não a enzalutamida.

Em relação aos casos de CPRCm com uso prévio de quimioterapia, a enzalutamida não foi considerada custo-efetiva. Isso porque, em comparação à abiraterona, geraria um aumento de R\$ 1.403.451 para cada ano de vida com qualidade e de R\$ 706.814 por ano de vida ganho. Em relação ao placebo, a tecnologia representou um aumento de gastos de R\$ 513.801 por ano de vida com qualidade e de R\$ 297.232 por ano de vida ganho.

Foi também calculado o impacto da possível incorporação das três tecnologias para o orçamento público. Considerando apenas os pacientes com CPRCnm e uma taxa de difusão

---

de 10% ao ano dessas tecnologias no mercado, viu-se que a incorporação da darolutamida seria menos custosa para o SUS, levando a um aumento de custos de R\$ 235.013.628 ao longo de cinco anos. Em sequência, vêm a enzalutomida, com um custo de R\$ 367.704.473 em cinco anos, e a apalutomida, que geraria um acréscimo de gastos na casa de R\$ 451.349.838 no mesmo período.

Tomando em conta a população de pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia, a incorporação da abiraterona representaria um custo de R\$ 308.148.843 em cinco anos, ao passo que a enzalutamida adicionaria um gasto de R\$3.366.704.024 neste mesmo intervalo de tempo. A enzalutamida mostrou-se, portanto, mais custosa.

Para CPRCm com uso prévio de quimioterapia, estimou-se que a incorporação da enzalutamida geraria um aumento de gastos em torno de R\$ 1.271.473.873 em cinco anos.

## **Perspectiva do paciente**

A Chamada Pública nº 15/2024 esteve aberta durante o período de 01/03/2024 a 13/03/2024 e recebeu três inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

O paciente diz que é médico na cidade de São Paulo, SP, e que obteve o diagnóstico de câncer de próstata em um exame de PSA. O diagnóstico foi confirmado por exame de ressonância magnética e biópsia em novembro de 2021.

O participante fala, então, que participou de um ensaio clínico patrocinado por uma indústria farmacêutica estrangeira voltado para pacientes com metástases ósseas, mas sem metástases viscerais, e sensíveis a Eligard® para redução dos níveis de PSA.

A seguir, relata que iniciou o tratamento em fevereiro de 2022 com enzalutamida por via oral 160 mg ao dia e Eligard® 0,5 mg a cada três meses. A parte da intervenção avaliada pelo ensaio propriamente dita referia-se à imunoterapia com pembrolizumabe em comparação ao placebo.

Após seis meses seguindo esse protocolo de tratamento e realizando exames de cintilografia óssea e tomografia de tórax, abdômen e pelve a cada três meses, verificou-se que praticamente todas as lesões desapareceram. O paciente permanece em remissão, apresentando níveis de PSA em torno 0,03 ng/mL.

O participante conta que se sente muito bem, ainda que apresente um pouco de ginecomastia (crescimento das mamas) e, de vez em quando, ondas de calor. Não teve perda de peso e até pretende fazer uma dieta, principalmente em função da mudança na sua aparência física.

---

O ensaio clínico se encerrou em janeiro de 2024. Já no fim do seu relato, o participante informa ao Comitê que não estava no grupo que recebeu a imunoterapia, portanto, toda a melhora obtida se deveu ao duplo bloqueio hormonal promovido pelos medicamentos utilizados.

O vídeo da 128ª Reunião Ordinária da Conitec pode ser acessado [aqui](#).

## Recomendação inicial da Conitec

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 128ª Reunião da Conitec realizada no dia 11 de abril de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com as seguintes recomendações preliminares:

- Favorável à incorporação da abiraterona associada à TPA.
- Desfavorável à incorporação da enzalutamida para pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático em indivíduos virgens de quimioterapia.
- Desfavorável à incorporação dos medicamentos apalutamida, darolutamida e enzalutamida (associados à TPA) para câncer de próstata resistente à castração não metastático.
- Desfavorável à incorporação da enzalutamida associada à TPA para câncer de próstata resistente à castração metastático em indivíduos com uso prévio de docetaxel.

Foram levados em conta para tais recomendações o fato de que as estimativas de custo-efetividade estariam acima do limiar de disposição a pagar estabelecido pela Conitec, além do alto impacto orçamentário.

O assunto está disponível na Consulta Pública nº 22, durante 20 dias, no período de 24/05/2024 a 12/06/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Clique [aqui](#) para enviar sua contribuição.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).