



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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

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 esteve 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.

Resultado da consulta pública

A Consulta Pública nº 22, realizada entre os dias 24 de maio a 12 de junho de 2024, recebeu 175 contribuições: 174 (99%) favoráveis à incorporação das tecnologias no SUS e uma (1%) não tinha opinião formada.

Os argumentos a favor da incorporação dos medicamentos mencionaram a sua efetividade, a importância de garantir a sobrevivência dos pacientes e a necessidade de um olhar mais humanizado e individualizado no tratamento. Foram ainda citados o menor custo de alguns dos medicamentos, em comparação com outros agentes hormonais, e aspectos relacionados ao

direito à saúde, sobretudo no que diz respeito às disparidades entre os tratamentos oferecidos nos sistemas público e privado.

Aqueles que tiveram experiência com as tecnologias destacaram como fatores positivos a melhora na qualidade de vida e no quadro de saúde, a efetividade no tratamento e a posologia de fácil administração. Já a dificuldade no acesso, o alto custo, o uso associado de outros medicamentos, bem como possíveis eventos adversos (de fácil manejo) emergiram como aspectos negativos do uso dessas tecnologias.

As contribuições sobre evidências científicas destacaram os benefícios clínicos e o perfil de segurança dos quatro medicamentos, reforçando seus potenciais benefícios para a qualidade de vida, e para o controle e redução da progressão da doença. Não foram identificadas novas evidências que pudessem alterar os resultados apresentados no momento da apreciação inicial. Nesse sentido, destacou-se a importância dos medicamentos darolutamida, apalutamida e enzalutamida nos casos em que o paciente não pode utilizar a abiraterona, ou quando seu uso não é desejável.

As contribuições relacionadas aos estudos econômicos abordaram a potencial economia de recursos derivada da incorporação, visto que se evitariam internações e a adoção de outros tratamentos. O fabricante da darolutamida apresentou uma proposta de desconto e uma proposta de compartilhamento de risco, porém, mesmo com os novos valores, a razão de custo-efetividade incremental permaneceu acima do limiar de custo-efetividade estabelecido pela Conitec.

Recomendação final da Conitec

O Comitê de Medicamentos, em sua 131ª Reunião Ordinária, no dia 03 de julho de 2024, deliberou, por unanimidade, recomendar a incorporação da abiraterona associada à terapia de privação androgênica (TPA) para pacientes com câncer de próstata resistente à castração, metastático e virgens de quimioterapia, e a não incorporação: da enzalutamida associada à TPA para pacientes com câncer de próstata resistente à castração, metastático e virgens de quimioterapia; da apalutamida, darolutamida e enzalutamida (associadas à TPA) para pacientes com câncer de próstata resistente à castração, não metastático; e da enzalutamida associada à TPA para pacientes com câncer de próstata resistente à castração, metastático em indivíduos com uso prévio de docetaxel.

A manutenção da recomendação inicial justificou-se pela permanência do alto impacto orçamentário e das razões de custo-efetividade incrementais para os medicamentos apalutamida, darolutamida e enzalutamida acima do limiar proposto pela Conitec.

Decisão final

Com base na recomendação da Conitec, o secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições legais, decidiu incorporar a abiraterona associada à terapia de privação androgênica (TPA) em pacientes com câncer de próstata resistente à castração, metastático e virgens de quimioterapia, conforme protocolo do Ministério da Saúde; e não incorporar a enzalutamida para pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático virgens de quimioterapia; a apalutamida, a darolutamida e a enzalutamida (associados à TPA) para pacientes com câncer de próstata resistente à castração não metastático; e a enzalutamida associada à TPA para pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático com uso prévio de docetaxel.

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