



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 sensível à castração e
metastático (CPSCm)

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 sensível à castração e metastático (CPSCm)

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.

Entretanto, de acordo com estudos, a introdução de quimioterapia com docetaxel e o bloqueio avançado de receptores androgênicos, combinados à TPA, poderiam retardar a progressão de CPSCm para o estado de CPRCm. Nessa mesma linha, também foi demonstrado que a adição de apalutamida, darolutamida e enzalutamida, assim como da abiraterona, à TPA no tratamento de CPSCm pode aumentar o tempo de vida (com e sem progressão da doença), em comparação com o uso apenas de TPA.

Atualmente, as DDT desaconselham o uso da TPA isolada nesta população e a abiraterona é recomendada no SUS apenas para pacientes com CPRCm com uso prévio de quimioterapia, mas não para CPSCm.

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.

Foram avaliadas as seguintes intervenções em comparação com o docetaxel + TPA: abiraterona, abiraterona + TPA + docetaxel, apalutomida + TPA, darolutamida + docetaxel + TPA e enzalutomida + TPA. Em termos de aumento do tempo de vida, todas elas foram consideradas superiores à adoção de docetaxel + TPA. A combinação docetaxel + TPA foi superior apenas à TPA usada isoladamente. Apalutamida + TPA e darolutamida + docetaxel + TPA apresentaram o melhor desempenho em relação às demais.

Da mesma forma, todas as intervenções foram superiores ao docetaxel + TPA quando foi avaliado o tempo de vida sem progressão da doença. Nesse caso, as combinações darolutamida + docetaxel + TPA e abiraterona + docetaxel + TPA apresentaram os melhores resultados.

Com relação aos eventos adversos, o docetaxel + TPA apresentou um maior risco para eventos adversos graves, com risco à vida/limitantes ou que levam a óbito, em comparação com TPA sozinha, apalutamida + TPA e enzalutamida + TPA. No entanto, foi considerado mais seguro do que abiraterona + docetaxel + TPA. Além disso, não foram identificadas diferenças significativas em termos de segurança do docetaxel quando comparado à darolutamida + docetaxel e à abiraterona + TPA.

As tecnologias também foram avaliadas quanto ao seu desempenho no mundo real, de modo que apalutomida + TPA e darotulamida + docetaxel + TPA apresentaram maiores ganhos em um período de 20 anos: 1,06 e 1 ano de vida com qualidade, respectivamente.

Os medicamentos com maior aumento de custos foram apalutamida (R\$ 584.681) e enzalutamida (R\$ 433.912). Quando estimados os custos por ano de vida com qualidade, obtiveram-se os seguintes valores: R\$ 654.789 para a apalutomida, R\$ 551.832 para a darolutamida e R\$ 319.758 para a enzalutamida. As intervenções baseadas na abiraterona (abiraterona + TPA e abiraterona + docetaxel + TPA) foram tidas como custo-efetivas quando levado em conta o limiar de custo-efetividade da Conitec. Isso porque representam, nessa ordem, um ônus de R\$ 49.899 e R\$ 51.495 por ano de vida ganho com qualidade.

Foram feitas estimativas para o impacto de tais incorporações para os cofres públicos em cinco anos, de acordo com os seguintes cenários: abiraterona, abiraterona + docetaxel, apalutamida, enzalutamida, darolutamida + docetaxel; e abiraterona com abiraterona + docetaxel.

A incorporação da abiraterona resultaria em um aumento de gastos de R\$ 164.556.064 em uso isolado e de R\$ 270.343.135 quando associado ao docetaxel ao longo de cinco anos. Se tanto a abiraterona usada sozinha quanto a sua combinação com o docetaxel estiverem disponíveis, os valores ficam em torno de R\$ 292.481.195.

As tecnologias que se mostrariam mais custosas para o SUS em cinco anos seriam: darolutamida (R\$ 3.024.651.611), enzalutamida (R\$ 4.587.531.936) e apalutamida (R\$ 5.379.034.320). Estes valores são justificados pelo alto custo das tecnologias e pela necessidade de uso contínuo até a progressão da doença.

Perspectiva do paciente

A Chamada Pública nº 13/2024 esteve aberta durante o período de 01/03/2024 a 13/03/2024 e recebeu quatro 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 representante inicia seu relato afirmando não possuir vínculo com a indústria. Segundo o participante, seu diagnóstico é de câncer de próstata com metástase óssea na coluna e no quadril. Em seguida, informa que fala de Jundiaí, São Paulo. O paciente recebeu o diagnóstico entre os meses de abril e maio de 2023. Os exames solicitados pelo médico foram ultrassonografia, ressonância magnética, cintilografia e biópsia de plasma. Foi, então, encaminhado ao oncologista e fez, primeiramente, uso de Zoladex®. Relata que faz tratamento com um urologista e utilizou a apalutamida 60 mg, quatro comprimidos por dia. Atualmente, está no terceiro ciclo de tratamento com o Zoladex® (agosto/2023, novembro/2023 e fevereiro/2024) e no quinto mês de uso da apalutamida.

Em fevereiro de 2024, foram feitos exames laboratoriais e de toque para monitoramento do uso do Zoladex®, nos quais se obtiveram resultados muito bons, tais como: redução do PSA para 1,21 mg/mL, redução do tamanho da próstata de 45 g para 26 g, dos níveis de testosterona de 654 ng/dL para 18,1 ng/dL, além da não progressão das metástases ósseas.

Em relação à apalutamida, o participante fala que, ao pegar o medicamento, foi orientado a respeito de possíveis eventos adversos, como fadiga, náuseas, tonturas, redução de peso, perda de apetite e queda capilar. O paciente, porém, não teve nenhuma dessas manifestações, seguindo sua vida normalmente e mantendo as atividades que já realizava antes de começar o tratamento. Nesse sentido, conta que, devido à combinação dos dois medicamentos, teve apenas ondas de calor.

Dessa forma, o tratamento manteve-se continuamente, devido aos bons resultados observados. Além disso, não houve alteração na prescrição inicial: quatro injeções de Zoladex® em maio de 2024 e quatro comprimidos de apalutamida ao dia.

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

Recomendação inicial da Conitec

O Comitê de Medicamentos, na 128ª Reunião da Conitec realizada no dia 11 de abril de 2024, deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da abiraterona e da abiraterona associada ao docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de próstata sensível à castração metastático (CPSCm). Para tanto, foram levados em conta os benefícios clínicos e a relação de custo-efetividade favorável. O Comitê também emitiu recomendação preliminar desfavorável à incorporação dos medicamentos enzalutamida, darolutamida e apalutamida para tratamento de pacientes com CPSCm devido ao elevado valor das razões de custo-efetividade e de impacto orçamentário.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 23, 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 23, realizada entre os dias 24 de maio e 12 de junho de 2024, recebeu 173 contribuições: 171 (98,8%) favoráveis à incorporação das tecnologias no SUS, uma (0,6%) desfavorável à incorporação e uma (0,6%) expressou não ter opinião formada.

De modo geral, os participantes mencionaram a efetividade de todos os medicamentos em avaliação, destacando o ganho em sobrevida livre de progressão metastática, a menor presença de eventos adversos e melhora na qualidade de vida. Além disso, os defenderam o acesso equitativo aos medicamentos e a mais opções terapêuticas para a doença. Aqueles com experiência no uso das tecnologias avaliadas mencionaram eficiência, aumento de sobrevida, ausência ou baixa frequência de eventos adversos, melhor aceitação dos medicamentos e melhora na qualidade de vida. Por outro lado, a dificuldade de acesso a tais medicamentos foi identificada como uma barreira crítica. Os participantes que utilizaram outras tecnologias para essa condição clínica reconhecem-nas como importantes, ainda que insuficientes e inferiores aos medicamentos em avaliação, inclusive no que se refere ao modo de administração e à ocorrência de eventos adversos.

Houve 123 (71,1%) contribuições vazias para as evidências clínicas e 138 (79,8%) para estudos econômicos. As contribuições que abordaram evidências científicas destacaram os benefícios clínicos e o perfil de segurança dos medicamentos. Quanto a isso, ressaltaram os potenciais benefícios das quatro tecnologias na qualidade de vida, o controle da doença e a redução da

progressão. Não foram identificados novos estudos que pudessem ser incluídos na análise e alterar os resultados apresentados no momento da apreciação inicial.

As contribuições ligadas a estudos econômicos afirmaram que o “custo-benefício” das tecnologias foi favorável e que a incorporação poderia gerar uma economia de recursos públicos. Parte das contribuições dizia respeito ao subgrupo de pacientes com baixo volume de doença para os quais não seria desejável o uso de docetaxel + TPA, entretanto, não foi possível estimar os custos para a obtenção de um ano de vida com qualidade ou o impacto orçamentário neste cenário, quando comparado à TPA sozinha.

Merecem destaque as contribuições que citaram 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. O fabricante do medicamento darolutamida apresentou uma proposta de desconto e uma proposta de compartilhamento de risco, contudo, mesmo com os novos valores, a razão de custo-efetividade permaneceu acima do limiar 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 em monoterapia ou associada ao docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSPm), e a não incorporação dos medicamentos enzalutamida, darolutamida e apalutamida para o tratamento de pacientes com CPSCm, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. A recomendação desfavorável à incorporação dos medicamentos enzalutamida, darolutamida e apalutamida foi justificada pelo fato de as respectivas razões de custo-efetividade incrementais estarem acima do limiar alternativo utilizado no SUS e pelo alto impacto orçamentário estimado para a incorporação dessas tecnologias.

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 em monoterapia ou associada ao docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm), conforme protocolo do Ministério da Saúde, e não incorporar os medicamentos enzalutamida, darolutamida e apalutamida para tratamento de pacientes com CPSCm

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