



NOTA TÉCNICA NÚMERO 240

Solicitante: Dr^o Lia Sammia Souza Moreira 09^a Vara da Fazenda Pública.

Número do processo: 0109187-34.2019.8.06.0001

Data: 18/03/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
2. Particularidades do caso em questão -----	02
3. Considerações breves sobre a doença e o fármaco -----	03
4. Eficácia do medicamento e evidências científicas -----	03
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	06
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	07
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	07
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	07
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	08
10. Custo da medicação-----	09
11. Conclusões-----	10
12. Referências-----	14



NOTA TÉCNICA NÚMERO 240/2019

1) Tema:

O uso da abiraterona em um caso de paciente com câncer de próstata metastático refratário à castração cirúrgica, hormonioterapia e quimioterapia com docetaxel e outras drogas.

2) Particularidades do caso em questão:

Trata-se do caso de um paciente de 76 anos, portador de neoplasia de próstata em estágio avançado a qual foi diagnosticada em novembro de 2016. Sua doença encontra-se refratária a inúmeras terapias já realizadas, as quais encontram-se listadas abaixo:

- Orquiectomia (castração cirúrgica).
- Castração química com bicalutamida (de junho de 2017 a outubro de 2017).
- Quimioterapia com ciclofosfamida oral e ácido zoledrônico.
- Quimioterapia com docetaxel e ácido zoledrônico (8 ciclos).

Seu médico assistente alega não haver mais nenhuma medicação viável para ser utilizada em seu benefício e passível de ressarcimento junto ao SUS. Desta forma, propõe a terapia com o medicamento abiraterona (Zytiga) como tentativa derradeira de tratar o paciente, com o objetivo de tentar prolongar sua sobrevida e melhorar sua qualidade de vida.



3) Considerações breves sobre a doença e do fármaco

Depois do câncer de pele, o câncer de próstata é o tipo de neoplasia mais frequente entre os homens no Brasil. As estimativas apontam cerca de 68.220 novos casos no país em 2018. Esses valores correspondem a um risco estimado de 66,12 casos novos a cada 100 mil homens. Trata-se da segunda causa de morte por câncer em homens no Brasil, respondendo por mais de 14 mil óbitos por ano.

A doença, mesmo disseminada, apresenta inúmeras possibilidades terapêuticas as quais variam bastante a depender de cada caso específico. Estas terapias incluem desde a castração cirúrgica, castração química, hormonioterapia, quimioterapia, radioterapia e o bloqueio da síntese de andrógenos (mecanismo de funcionamento da abiraterona).

A abiraterona, por sua vez, é uma pequena molécula administrada por via oral que inibe irreversivelmente os produtos do gene CYP17. Ao fazer isso, a abiraterona bloqueia a síntese de andrógenos (importantes para o crescimento tumoral) no próprio tumor, nos testículos e nas glândulas suprarrenais.¹

4) Eficácia do medicamento e evidências científicas

Em dois ensaios de fase III, a abiraterona e a prednisona (fornecidas conjuntamente) prolongaram a sobrevida global em comparação com a prednisona isoladamente em homens que haviam sido previamente tratados com docetaxel (**como o paciente do caso atual**)².

Um desses estudos, muito bem desenhado, e publicado no ano de 2011 no prestigioso jornal médico *The New England Journal of Medicine*, envolveu um total de 1195 pacientes com doença metastática e que receberam quimioterapia prévia com o docetaxel (**provavelmente como o paciente do caso em questão**). Os pacientes do estudo foram distribuídos em dois grupos: o grupo abiraterona-prednisona (para receber 5 mg de prednisona duas vezes ao dia com 1000 mg de acetato de abiraterona, com de 797 pacientes) e o grupo placebo-prednisona (com 398 pacientes).²



Um aspecto muito relevante deste estudo foi o de que os pacientes selecionados, apesar da doença disseminada, ainda apresentavam um estado clínico ao menos razoável. De fato, os critérios de elegibilidade deste estudo selecionaram apenas pacientes com um escore de status de desempenho do Grupo Cooperativo de Oncologia (índice ECOG) de 2 ou menos.²

Abaixo, está representada a escala de performance da ECOG para uma melhor compreensão de seu significado:

Escala de Performance: ECOG

0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição (Karnofsky 90-100 %)
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária (Karnofsky 70-80%)
2	Capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado. (Karnofsky 50-60%).
3	Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado (Karnofsky 30-40%)
4	Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira (Karnofsky < 30%).

O desfecho primário deste estudo foi o tempo de sobrevida global. Os desfechos secundários incluíram o tempo para a elevação do nível de PSA, a taxa de resposta do PSA e o tempo de sobrevida livre de progressão da doença (este último, um desfecho diretamente relacionado à qualidade de vida).

Após um acompanhamento médio de 12,8 meses, a sobrevida global foi maior no grupo abiraterona quando comparado ao grupo placebo (14,8 meses vs. 10,9 meses; hazard ratio, 0,65; intervalo de confiança de 95%, 0,54 a 0,77; P <0,001).²

É importante ressaltar que estes dados foram revelados na análise intermediária do estudo, uma vez que os resultados excederam os critérios pré-planejados para o término do estudo. Ou seja, o aumento do tempo de sobrevida muito provavelmente seria ainda mais



relevante caso o estudo não tivesse sido interrompido (com o objetivo ético de fornecer o fármaco a ambos os grupos do estudo) nesta fase, em virtude dos evidentes benefícios provocados pela intervenção com a abiraterona.

Todos os desfechos secundários, incluindo o tempo de progressão do PSA (10,2 vs. 6,6 meses; $P < 0,001$), tempo de sobrevida livre de progressão (5,6 meses vs. 3,6 meses; $P < 0,001$) e taxa de resposta do PSA (29% vs. 6%, $p < 0,001$), favoreceram ao grupo tratado com a abiraterona.²

Eventos adversos relacionados ao uso de mineralocorticóides, em geral de fácil manuseio, incluindo retenção de líquidos, hipertensão e hipocalemia, foram mais frequentemente relatados no grupo tratado com abiraterona mais prednisona. Não obstante, a abiraterona é habitualmente segura e bem tolerada.

O consenso para o tratamento do câncer de próstata da Associação Europeia de Urologia de 2015, em sua página 97, tabela 6.11.10, respalda a opção de uso da abiraterona (para situações provavelmente similares à do paciente em questão) como uma alternativa válida com nível de evidência Ia e grau de recomendação A. Em linguagem médica, o nível de evidência Ia significa dizer que “existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento é benéfico, útil e eficaz”. Já o nível de recomendação A significa tratar-se de uma “Informação recolhida a partir de vários ensaios clínicos aleatorizados ou meta-análises.”³

Um outro estudo demonstrou um incremento significativo nos índices de qualidade de vida no grupo de pacientes submetidos à terapia com abiraterona.⁴ Ganhos significativos na pontuação total do FACT-P (um escore internacional que mede a qualidade de vida⁵) foram observados em 48% dos pacientes tratados com abiraterona *versus* 32% dos pacientes que receberam prednisona ($p < 0,0001$). Além disso, o tempo médio para a deterioração da pontuação total FACT-P foi maior nos pacientes que receberam abiraterona (59,9 *versus* 36,1 semanas – $p < 0,0001$). Diferenças semelhantes foram observadas em todas as subescalas do FACT-P, com exceção do bem-estar social/familiar. O tempo médio para melhorar o bem-estar físico e o índice de resultados do estudo foi significativamente menor ($p < 0,01$) no grupo abiraterona-prednisona, quando comparado com o braço que utilizou apenas a



prednisona.⁴

A portaria do Ministério da Saúde de número de 498, de 11 de maio de 2016, faz referência às evidências científicas de potenciais benefícios do uso da abiraterona para pacientes com neoplasia de câncer metastática já submetidos ao tratamento com docetaxel **(provavelmente como o paciente deste caso específico)**. Contudo, ela faz a ressalva de que “tais resultados devem ser submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade”.⁶

Apesar das evidências científicas sólidas favoráveis à prescrição da abiraterona para pacientes com neoplasia de próstata metastática, já submetidos à quimioterapia com docetaxel, nas categorias ECOG 0, 1 e 2, um estudo nacional conduzido pelo Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Avaliação de Tecnologia em Saúde (INCT-IATS) concluiu pela não custo-efetividade desta terapia mesmo se consideradas todas as incertezas do modelo de análise favoráveis ao medicamento e também um limiar elevado, de três vezes o PIB *per capita*.⁷

Neste estudo, a relação de custo-efetividade incremental atingiu cerca de nove vezes o PIB *per capita* por QALY, com um cenário de impacto financeiro importante sobre o SUS caso o medicamento venha a ser incorporado. Ainda segundo este estudo, os ganhos de sobrevivência, tanto global quanto livre de progressão do PSA, são pequenos e o elevado custo do tratamento torna-o não custo-efetivo no contexto brasileiro.⁷

Até o presente momento, não existem pedidos de incorporação deste medicamento realizados junto à CONITEC.

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O SUS oferece as seguintes terapias, todas elas (com exceção da radioterapia) já experimentadas sem sucesso pelo paciente do caso em questão: quimioterapia, hormonioterapia, radioterapia, castração cirúrgica.



6) Sobre a liberação pela ANVISA

O medicamento em questão, ZYTIGA (acetato de abiraterona 250 mg), possui registro na ANVISA (Registro nº 112363401) para tratamento de câncer de próstata.

As indicações de bula deste medicamento são ⁸:

- O tratamento de pacientes com câncer de próstata que se espalhou para outras partes do corpo, que não apresentam sintomas ou apresentam sintomas leves, após falha à terapia de privação de androgênios (um hormônio sexual);

- O tratamento de pacientes com câncer de próstata que se espalhou para outras partes do corpo e que já receberam quimioterapia com o medicamento docetaxel.

Esta última indicação parece condizente com o contexto do caso atual.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não há análises de incorporação deste medicamento junto à CONITEC.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento abiraterona não consta na lista da RENAME, não fazendo parte de nenhum dos componentes farmacêuticos do SUS.⁹ A bem da verdade, os procedimentos destinados à terapia oncológica constantes na tabela do SUS **não fazem referência a qualquer medicamento específico**, estando relacionados às situações clínicas particulares (patologias) para as quais as terapias antineoplásicas estão indicadas. Isto quer dizer que as unidades credenciadas ao SUS e habilitadas em Oncologia possuem a liberdade de padronizar, adquirir e fornecer os medicamentos oncológicos que serão utilizados nas Unidades de Assistência de Alta



Complexidade em Oncologia (UNACONs) ou nos Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACONs).¹⁰ Tais medicamentos são então ressarcidos às instituições de acordo com o valor de cada procedimento, via APAC. Tais procedimentos estão tabelados no Sistema de Gerenciamento da Tabela Unificada de Procedimentos – SIGTAP, cabendo às UNACONs e CACONs codificarem e registrarem os procedimentos realizados. O problema ocorre, como no caso em questão, quando o valor da terapia proposta pelo médico assistente supera em muito o valor do ressarcimento proporcionado pelo SUS (via APAC) às instituições cuidadoras.

9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

O Ministério da Saúde, por meio da Portaria nº 498, de 11 de maio de 2016⁶, aprovou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. Tais diretrizes fazem referência às evidências científicas de potenciais benefícios do uso da abiraterona para pacientes com neoplasia de câncer metastática já submetidos ao tratamento com docetaxel **(provavelmente como o paciente deste caso específico)**.

Contudo, o documento faz a ressalva de que “tais resultados devem ser submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade”.⁶

Até o presente momento, entretanto, não existem pedidos de incorporação deste medicamento realizados junto à CONITEC.



10) Custo da medicação

Segue um comparativo de preços entre a marca solicitada e o similar de custo mais baixo encontrado na CMED.

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento/ ANO
Zytiga 250mg cx c/ 120 comprimidos	R\$ 10.847,46	R\$ 11.612,28	R\$ 8.660,61	R\$ 10.847,46	R\$ 130.169,52
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento/ ANO
Acetato de Abiraterona 250mg cx c/ 30 comp (Fabricante: Dr Reddy's)	R\$ 1.762,71	R\$1.887,00	R\$ 1.407,35	R\$ 7.050,84	R\$ 84.610,08
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



11) Conclusões (respostas aos quesitos)

A – Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso?

Resposta: Vide item 5.

B – O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

Resposta: Segue um comentário resumido. Apesar disso, para uma melhor compreensão da questão sugerimos a leitura detalhada do item 4 desta nota técnica.

Comentário: as evidências científicas atuais apontam para o fato de que o fármaco requerido é eficaz para pacientes com neoplasia de próstata metastática já submetidos à quimioterapia com docetaxel mas ainda pouco debilitados do ponto de vista clínico.

É importante compreender o fato de que a medicação proposta não tem finalidade curativa, mas proporcionaria, em tese, em pacientes nas categorias ECOG 0, 1 ou 2 um aumento do tempo médio de sobrevida de 4 meses ou mais e uma melhoria razoável de suas respectivas qualidades de vida. (Vide item 4).

Um outro aspecto relevante consiste no fato de que para quantificar o grau de debilidade dos pacientes, estes são classificados através de uma escala de performance denominada ECOG. Os pacientes classificados como sendo ECOG 0, 1 ou 2 (de melhor performance clínica) seriam aqueles que, em tese, se beneficiariam do uso da abiraterona. Não existem evidências científicas disponíveis de benefício do uso da abiraterona para pacientes classificados como ECOG 3 ou 4 (de pior performance clínica). Não está claro no caso em questão



a classificação ECOG deste paciente. Assim sendo, não é possível responder e este questionamento com base nas informações disponíveis nos autos. Contudo, tal informação pode facilmente (e rapidamente) ser solicitada ao seu médico assistente.

Apesar das evidências científicas sólidas – referentes à eficácia - favoráveis à prescrição da abiraterona para pacientes com neoplasia de próstata metastática e já submetidos à quimioterapia com docetaxel (desde que nas categorias ECOG 0, 1 e 2) um estudo nacional conduzido pelo Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Avaliação de Tecnologia em Saúde (INCT-IATS) concluiu pela não custo-efetividade desta terapia (mesmo se consideradas todas as incertezas do modelo de análise favoráveis ao medicamento) até mesmo se considerado um limiar elevado, de três vezes o PIB *per capita* nacional. Neste estudo, a relação de custo-efetividade incremental atingiu cerca de nove vezes o PIB *per capita* por QALY, com um cenário de impacto financeiro importante sobre o SUS caso o medicamento venha a ser incorporado. Ainda segundo este estudo, os ganhos de sobrevida, tanto global quanto livre de progressão do PSA, são pequenos e o elevado custo do tratamento torna-o não custo-efetivo para a realidade nacional.⁷

C – Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

Resposta: Sim, vide resposta completa no quesito “B”.

D – Há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso do autor?

Resposta: Não parece ser o caso.



E - Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

Resposta: Apesar das considerações expressas no quesito “B”, para o caso em questão não parece existir drogas mais custo-efetivas a serem indicadas.

F - A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

Resposta: A medicação é aprovada pela ANVISA. Contudo, inexistem estudos solicitados junto à CONITEC para a incorporação desta tecnologia ao SUS. Vale ressaltar, entretanto, que por se tratar de tratamento Oncológico, as UNACONs e CACONs têm ampla liberdade de prescrição de quaisquer fármacos que se façam necessários ao paciente, não estando estes fármacos restritos à relação da RENAME. É digno de nota que o ressarcimento destas unidades pelo SUS ocorre por via de APAC, através de valores fixos relacionados às terapias prescritas para os casos específicos. O problema ocorre, como no caso em questão, quando o valor da terapia proposta pelo médico assistente supera em muito o valor de ressarcimento proporcionado às instituições cuidadoras por via de APAC, o que inviabiliza financeiramente a terapia sugerida. (Item 8)

G – Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

Resposta: Sim, faz-se necessário que o médico assistente informe em relatório complementar o atual estado clínico do paciente através da escala de performance clínica ECOG. Isto decorre do fato de que pacientes com classificação ECOG 0, 1 e 2 estariam respaldados pelas evidências científicas atuais para usufruírem de um maior tempo de sobrevida e uma melhor qualidade de vida com o uso da abiraterona. Sugerimos ao magistrado que, em julgando pertinente - após levar em conta as considerações já explicitadas sobre a relação de custo-efetividade da terapia proposta - solicite esta informação complementar ao médico assistente do



paciente, sem especificar, entretanto, a motivação para este questionamento como forma de não induzir sua resposta.

H – Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

Resposta: A resposta para este quesito é incerta perante as informações disponíveis nos autos. Faz-se necessário que o médico assistente informe em relatório complementar mais detalhadamente sobre o atual estado clínico do paciente através da escala de performance ECOG. Pacientes com classificação ECOG 0, 1 e 2 estariam respaldados pelas evidências científicas atuais para usufruírem de um maior tempo de sobrevida e uma melhor qualidade de vida com o uso da abiraterona.



12) Referências

1. Overview of the treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC) - UpToDate. Available at: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-castration-resistant-prostate-cancer-crpc?search=abiraterona&source=search_result&selectedTitle=2~21&usage_type=default&display_rank=1. (Acessado: 26º março 2019)
2. de Bono, J. S. *et al.* Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **364**, 1995–2005 (2011).
3. N. Mottet (Chair), J. Bellmunt, E. Briers (Patient Representative), R.C.N. van den Bergh (Guidelines Associate), M. Bolla, N.J. van Casteren (Guidelines Associate), P. Cornford, S. Culine, S. Joniau, T. Lam, M.D. Mason, V. Matveev, H. van der Poel, T.H. v, T. W. *Guideline Prostate Cancer.* (2015).
4. Harland, S. *et al.* Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Eur. J. Cancer* **49**, 3648–57 (2013).
5. FACIT.org. FACT Questionnaires. *FACIT.org* Available at: <http://www.facit.org/facitorg/questionnaires>. (Acessado: 26º março 2019)
6. Ministério da Saúde. *Portaria do Ministério da Saúde de número de 498, de 11 de Maio de 2018.* (2016).
7. Leal, L. F., José, R., Alves, V., Polanczyk, C. A. & Ribeiro, R. A. Análise de custo-efetividade da abiraterona para câncer de próstata metastático resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia Cost-effectiveness analysis of abiraterone for metastatic, castrate-resistant prostate cancer following previous chemotherapy. *J Bras Econ Saúde* **10**, 126–133 (2018).
8. Farmacêutica Ltda, J.-C. *ZYTIGA TM (acetato de abiraterona).*
9. Saúde, M. da. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Rename. Available at: <http://portalmms.saude.gov.br/saude-de-a-z/rename>. (Acessado: 26º março 2019)
10. *NOTA TÉCNICA No 38/2018-NJUD/SE/GAB/SE/MS.*