



**NOTA TÉCNICA Nº 227 (COMPLEMENTAR A
NOTA Nº36)**

Solicitante: Juiz (a) Dr Franciso Eduardo Fontenele

Número do processo: 0140175-72.2018.8.06.0001

Data: 13/07/2018 (inicial) >>>> complementar

01/03/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	
1. Considerações teóricas-----	
2. Eficácia do medicamento e evidências científicas-----	
3. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	
4. Sobre o registro na ANVISA -----	
5. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	
7. Custo da medicação-----	
8. Esclarecimentos -----	
9. Conclusões-----	
10. Referências-----	



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de pedido de reavaliação a respeito do uso do medicamento acetato de abiraterona no tratamento do câncer de próstata resistente à castração. A parte interessada é representada por paciente do sexo masculino, 67 anos, cardiopata, renal crônico em diálise, portador de câncer de próstata com diagnóstico em março de 2017, submetido à castração química com bicalutamida, que desenvolveu metástase óssea em 2018. Apesar das comorbidades, o relatório médico descreve que o paciente tem escala funcional ECOG 2. Com o objetivo de dar respostas às perguntas formuladas, faz-se necessário esclarecer preliminarmente algumas questões de natureza conceitual, técnica e científica.

Medicamentos solicitados: Zytiga

1) Considerações teóricas

Por sua predominância (mais de 95% dos casos), o adenocarcinoma de próstata representa um problema de saúde pública, é o tumor mais frequente no sexo masculino.

Sua incidência encontra-se em forte elevação devido ao efeito combinado do envelhecimento da população, da melhoria da sensibilidade das técnicas diagnósticas e da difusão do uso da medida sérica do antígeno prostático específico (PSA). Paralelamente, observa-se uma diminuição de sua taxa de mortalidade devido à melhoria da eficácia dos tratamentos. A taxa de crescimento tumoral dessa neoplasia varia de muito lenta a



moderadamente rápida, e, dessa forma, alguns pacientes podem ter sobrevida prolongada mesmo após desenvolverem metástases à distância. Como a idade média em que ocorre o diagnóstico é de 68 anos, muitos pacientes, especialmente aqueles com doença localizada, provavelmente morrerão por outras causas.

Como pacientes com câncer de próstata recebem terapia hormonal mais precocemente durante o curso da doença (frequentemente para doença não metastática), eles podem desenvolver doença resistente a castração (baseada em progressão sérica) com doença não metastática ou metastática e assintomática.

Câncer de próstata resistente à castração é caracterizado por:

- a) Testosterona sérica de castração <50 ng / dL ou $1,7$ nmol / L mais qualquer um;
 - a. Progressão bioquímica em três medidas consecutivas do PSA em paciente com níveis de testosterona de castração (abaixo de 50 ng/ml ou $1,7$ nmol/L), com um PSA acima de 2 ng/mL, ou
 - b. Progressão radiológica da doença num paciente com níveis de testosterona de castração, progressão essa definida pelo aparecimento de duas ou mais lesões ósseas na cintilografia ou aumento de lesões de tecidos moles usando-se o método Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) de avaliação.

Foi nesse contexto que a droga chamada abiraterona surgiu e vem tomando papel de destaque no tratamento do câncer de próstata metastático resistentes à castração. Ela age através da inibição seletiva e irreversível da enzima CYP17, responsável pela síntese de androgênios na suprarrenal e no interior do tumor a



partir do precursor pregnolona. A dose recomendada é de 1000 mg dose única diária (4 comprimidos de 250 mg), 1 hora antes ou 2 horas após a refeição.

2) Eficácia do medicamento e evidências científicas

Na Portaria nº 498, de 11 de Maio 2016, que fala sobre a Diretriz Brasileira para Câncer de Próstata, há a referência ao uso da abiraterona. Ela descreve que o uso da quimioterapia do câncer de próstata originalmente se restringia ao tratamento da doença metastática avançada, refratária à hormonioterapia, e seu início normalmente está indicado quando tais pacientes tornam-se sintomáticos, ressaltando-se que, quando indicada a quimioterapia, a hormonioterapia não deve ser suspensa

Um Ensaio Clínico Randomizado de fase III foi publicado, utilizando a abiraterona, medicamento que possui um efeito de inibir a produção de testosterona nos testículos, nas adrenais e nas próprias células neoplásicas prostáticas. Pacientes com resistência androgênica, e que já foram tratados com algum esquema de quimioterapia (incluindo o docetaxel), foram selecionados para o estudo. **A abiraterona, associada à prednisona, foi comparada com placebo e prednisona, e demonstrou uma sobrevida média de 14,8 meses entre os 797 pacientes que receberam a abiraterona, enquanto o grupo placebo, composto por 398 pacientes, teve sobrevida média de 10,9 meses.** Os desfechos secundários (tempo de progressão do PSA, sobrevida livre de progressão e número de pacientes que apresentaram redução do PSA após o tratamento) também foram a favor da abiraterona. O uso da abiraterona também mostrou benefícios em pacientes que apresentam neoplasia prostática resistente à castração e que ainda não receberam quimioterapia, conforme estudos mais recentemente publicados. Esse benefício se manifestou pelo atraso na progressão das lesões ósseas, aumento do tempo livre de quimioterapia, com uma melhora da sobrevida mediana global de 34,7 meses para os pacientes que foram tratados



com abiraterona, contra 30,3 meses para os pacientes que receberam placebo mais prednisona. Tais resultados, porém, devem ser submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade. Para pacientes assintomáticos, a quimioterapia é experimental, restrita a ensaios clínicos.

Quando comparada ao cetoconazol, em pacientes com doença metastática refratários ao docetaxel, a abiraterona demonstrou melhores resultados na resposta do PSA e sobrevida livre de progressão radiológica e bioquímica, entretanto a sobrevida global não foi estatisticamente maior. Além disso, a abiraterona demonstrou menos eventos adversos que o cetoconazol.

Há também a recomendação que os pacientes que progridem após tratamento com docetaxel, utilizem uma segunda linha de tratamento com o cabazitaxel com prednisona. Essa proposta foi avaliada em um estudo envolvendo 755 pacientes, que foram randomizados entre os grupos cabazitaxel mais prednisona e mitoxantrona mais prednisona (foi utilizada a mitoxantrona, pois esta resulta em algum benefício nesse tipo de pacientes). Os pacientes do grupo cabazitaxel apresentaram um aumento da sobrevida global de 15,1 meses contra 12,7 meses no grupo mitoxantrona ($p < 0,0001$).

Outra opção terapêutica proposta pela portaria é a utilização do cetoconazol, porém trata-se de uma terapia menos eficaz. O cetoconazol interfere na síntese de esteroides pela adrenal e de testosterona pelas células de Leydig, levando a uma queda abrupta dos níveis de testosterona, mas rapidamente reversível, o que traz a necessidade de doses altas (400 mg de 8-8 horas) desse medicamento para obter-se o efeito desejado de castração hormonal. O cetoconazol é disponibilizado pelo SUS, porém deve ser prescrito em altas doses acarretando mais efeitos colaterais.

A quarta opção terapêutica proposta na portaria é a enzalutamida, um antagonista do receptor androgênico que demonstrou superioridade relativamente ao placebo, quando utilizada em casos de câncer de próstata resistente à castração, em pacientes que já haviam utilizado docetaxel, de acordo com o



ensaio clínico A Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Investigational Drug MDV3100 (AFFIRM). Com um seguimento mediano de 14,4 meses, os pacientes que utilizaram o medicamento tiveram sobrevida mediana de 18,4 meses contra 13,6 meses no grupo placebo (123). O uso da enzalutamida também mostrou um benefício na sobrevida livre de progressão radiológica, atraso no início da radioterapia e na sobrevida global (redução de 29% no risco de morte) em pacientes resistentes à castração, que receberam o tratamento antes da quimioterapia.

Não são descritos estudos head to head comparando a abiraterona e enzalatumida na literatura. Nenhuma das duas medicações está disponível no SUS. Os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento

A portaria nº 498/2016 descreve as possibilidades terapêuticas (dentre elas a abiraterona) mas não estabelece um fluxograma claro de escolha entre elas. Além disso ela não faz distinção entre pacientes metastáticos e não metastáticos com câncer de próstata resistente a castração. Nesse sentido os consensos europeus e americanos tornam mais prática a escolha da terapia medicamentosa baseada no status-performance do paciente e nas evidências científicas.

A publicação da Conitec, intitulada Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata-2015, diz que a hormonioterapia paliativa do adenocarcinoma de próstata se faz em seqüência de linhas, cuja mudança de linha deve se fazer à progressão tumoral, para que se justifique a continuidade da hormonioterapia na linha subsequente:

- 1ª linha: Supressão androgênica (bloqueio hormonal cirúrgico). Nos casos em que o procedimento cirúrgico for contraindicado, utiliza-se o bloqueio medicamentoso com agonista/antagonista GnRH/análogo LH-RH.



- 2ª linha: Supressão androgênica mais anti-androgênico de ação periférica): Tendo-se observado progressão tumoral na vigência da hormonioterapia de 1ª linha e mantendo-se a testosterona sérica em nível acima de 50 ng/ml, acrescenta-se à supressão androgênica um anti-androgênio esteroidal ou não esteroidal. NOTA: Caso o homem esteja recebendo agonista/antagonista GnRH/análogo LH-RH como hormonioterapia de 1ª linha, esta deve ser substituída pela supressão androgênica cirúrgica, salvo se contraindicada.

A progressão tumoral é atestada pelo aumento progressivo do PSA, piora de lesão óssea ou acometimento visceral. Como, em caso de adenocarcinoma de próstata histopatologicamente confirmado, existe uma correlação direta de alto grau de certeza, com sensibilidade e especificidade comprovadas, entre o valor e o tempo de duplicação do PSA e os volume e atividade tumorais, a autorização de hormonioterapia na "recidiva bioquímica" sem metástase é igualmente válida, pois o aumento progressivo do PSA em caso de adenocarcinoma de próstata histopatologicamente confirmado e já tratado configura-se como recidiva, mesmo que ainda não se detecte(m) lesão(ões) local (recidiva) ou à distância (metástase), assintomática(s), por exame de imagem.

Além disso, essa publicação considera os resultados do uso da abiraterona modestos, devendo-se aguardar estudos mais consistentes que justifiquem a recomendação do uso da abiraterona, devendo ser submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade.

Deve-se observar os seguintes aspectos, para a autorização do procedimento 03.04.02.008-7 – Quimioterapia do adenocarcinoma de próstata resistente a hormonioterapia:

1) Caracterização da refratariedade à hormonioterapia (item 5.4 Câncer de Próstata Refratário a Hormonioterapia):



- (a) Progressão bioquímica em três medidas consecutivas do PSA em paciente com níveis de testosterona de castração (abaixo de 50 ng/ml ou 1,7 nmol/L), com um PSA acima de 2 ng/mL, ou
- (b) progressão radiológica da doença num paciente com níveis de testosterona de castração (aparecimento de duas ou mais lesões ósseas na cintilografia ou aumento das lesões de tecidos moles usando-se o método RECIST de avaliação da resposta terapêutica).

2) O uso da quimioterapia no câncer de próstata restringe-se ao tratamento da doença metastática avançada, refratária à hormonioterapia e seu início está indicado quando tais pacientes tornam-se sintomáticos.

3) Caracterizada a refratariedade conforme os critérios acima enunciados, a hormonioterapia não deve ser suspensa quando indicada a quimioterapia.

O parecer técnico 27/2018 da ANS reconhece que a abiraterona deve ser coberta pelos planos de saúde para o tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração que são assintomáticos ou levemente sintomáticos, após falha à terapia de privação androgênica e do câncer de próstata avançado metastático resistente à castração e que receberam quimioterapia prévia com docetaxel. Nesse caso não há previsão com esse tratamento para o câncer não metastático como o do requerente da ação judicial.

O Parecer Técnico Científico elaborado em 2014 pelo Centro De Tecnologias De Saúde para o SUS-SP, pontuou que a ocorrência de eventos adversos foi semelhante para ambos os grupos, no entanto no grupo tratado com abiraterona houve aumento no risco de distúrbios cardíacos importantes, além daqueles relacionados à elevação dos níveis de mineralocorticoides, retenção de fluidos, edema e ocorrência de hipocalcemia. O maior risco de incidência de eventos cardíacos graus 3 e 4, de hipertensão e distúrbios hidroeletrólíticos, com possível



risco de morte e necessidade de intervenções urgentes deve ser levado em conta na opção de uso de abiraterona. Enquanto hipertensão, hipocalemia e retenção hídrica são condições passíveis de intervenções relativamente simples e eficazes, desde que oportunas, alguns eventos cardíacos, como doença isquêmica cardíaca, infarto do miocárdio, taquiarritmias 17 ventriculares e insuficiência cardíaca, demandam intervenções complexas, dificilmente seguras e exequíveis em pacientes já debilitados pela neoplasia avançada de próstata e efeitos colaterais dos tratamentos recebidos. Dessa forma, recomenda-se o uso de abiraterona combinado com prednisona como tratamento de segunda linha para pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, antes ou após o uso de docetaxel ou outra medicação antiandrogênica e ECOG menor ou igual a 2. Para situações em que existam metástases viscerais ou comorbidades tais como hipertensão, doença hepática ou cardíaca e disfunção pituitária ou adrenal não há evidências de eficácia da abiraterona, sendo necessária a realização de estudos voltados para estas populações específicas

O guideline da America Urological Association coloca que uma das primeiras apresentações clínicas do Câncer de Próstata Resistente a Castração (CPRC) ocorre em pacientes com elevação de PSA, apesar da castração clínica ou cirúrgica. Ela é tipicamente observada em pacientes com PSA em elevação e sem evidências radiológicas de câncer de próstata metastático. Esses pacientes representam apresentação clínica relativamente comum e a manifestação clínica mais precoce de resistência a castração, porém, até agora não existem ensaios randomizados mostrando benefício de sobrevida global nesse grupo de pacientes para qualquer forma específica de tratamento. Nesses casos, as possibilidades de recomendação, segundo o guideline de Câncer de próstata da AUA definem que:

- Médicos devem recomendar observação com terapia de privação androgênica para pacientes com CPRC não metastático.



- Médicos devem oferecer tratamento com antiandrogênios de primeira geração (flutamida, bicalutamida e nilutamida) ou androgênios sintéticos de primeira geração (cetoconazol + esteroide) para pacientes selecionados com CPRC não metastático que aceitem observação.
- Médicos não devem recomendar quimioterapia sistêmica ou imunoterapia a pacientes com CPRC não metastático fora do contexto de um ensaio clínico.

O Guideline Europeu de câncer de próstata coloca que, apesar de aproximadamente um terço dos homens com um aumento de PSA desenvolver metástases ósseas dentro de 2 anos, não existe nenhum estudo disponível sugerindo um benefício para tratamento imediato nos pacientes com CPRC sem metástases.

Outro grupo de pacientes são aqueles portadores de CPRC com doença metastática caracterizados como tendo elevação de PSA com níveis de testosterona de castração e doença metastática documentada em exames de imagem (CPRCm). Nesses casos, drogas adicionais, incluindo quimioterapia com docetaxel, podem ser administradas mais precocemente. Essa tendência resultou em uma população de pacientes com CPRCm que completaram tratamento com docetaxel e podem continuar assintomáticos ou minimamente sintomáticos com excelente performance status. Enquanto tais pacientes são saudáveis o suficiente para receber uma gama de terapias subsequentes, o foco da terapia deveria manter também sua excelente performance status sem toxicidade significativa da terapia adicional. É nesse contexto que os médicos devem escolher de uma gama de terapias adicionais para oferecer a esses pacientes

O guideline da Associação americana de Urologia com a diretriz modificada de 2013, modificada em 2015 descreve que em paciente com câncer de próstata



resistente à castração química metastático (CPRCm) sintomático com boa performance status e quimioterapia com docetaxel prévia tem como opções:

- Tratamento com abiraterona + prednisona, cabazitaxel ou enzalutamida a pacientes com CPRCm com boa performance status que receberam quimioterapia com docetaxel.
- Se os pacientes receberam abiraterona + prednisona previamente a quimioterapia com docetaxel, devem ser oferecidos cabazitaxel ou enzalutamida a eles.
- Cetoconazol + esteroides a pacientes com CPRCm com boa performance status que receberam quimioterapia com docetaxel se abiraterona + prednisona, cabazitaxel ou enzalutamida estejam indisponíveis.
- Novo tratamento com docetaxel a pacientes com CPRCm com boa performance status que estavam se beneficiando no momento da descontinuação (em decorrência de efeitos colaterais) da quimioterapia com docetaxel.
- Radium-223 a pacientes com sintomas decorrentes de metástases ósseas de CPRCm com boa performance status que receberam previamente quimioterapia com docetaxel e sem doença visceral.

Nos casos de CPRCm sintomático com performance status ruim e quimioterapia com docetaxel prévia, a American Society of Clinical Oncology (ASCO) reforça a ênfase em qualidade de vida do paciente e se concentra no controle de sintomas. Tratamentos oferecidos nos últimos meses de vida podem atrasar o acesso ao cuidado do fim da vida, elevar custos e adicionar desnecessário controle de sintomas. Pacientes com performance status ruim (ECOG 3 e 4) não devem receber terapias posteriores. Nesses casos, médicos devem oferecer cuidados paliativos. Alternativamente, para pacientes



selecionados, médicos podem oferecer tratamento com abiraterona + prednisona, enzalutamida, cetoconazol + esteroides ou terapia com radionucleotídeo. Médicos não devem oferecer quimioterapia sistêmica ou imunoterapia a pacientes com CPRCm com performance status ruim que receberam quimioterapia com docetaxel previamente.

Dessa forma, a abiraterona, associada à prednisona, demonstrou eficácia em aumentar a sobrevida média em 3,9 meses de vida quando comparada ao placebo num estudo envolvendo 797 pacientes, porém devem ser usadas em pacientes com status performance segundo a escala ECOG que se beneficiem dela.

APÊNDICE A: ESCALA DE PERFORMANCE ECOG

Escala de Performance ECOG*

Grau	ECOG
0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades pré-doença sem restrição
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária, p. ex. trabalhos de casa ou de escritório
2	Capaz de realizar todos os cuidados pessoais, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; fora do leito mais de 50 % do tempo em que está acordado
3	Capaz de realizar somente os cuidados pessoais; confinado ao leito ou cadeira mais de 50 % do tempo em que está acordado
4	Completamente incapaz. Não pode realizar nem mesmo cuidados pessoais. Totalmente confinado ao leito ou cadeira
5	Morte

* Como publicado em Am. J. Clin. Oncol.: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.

Efeitos colaterais e precauções

A bula do Zytiga cadastrada junto à ANVISA traz as seguintes precauções:

Hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica devido ao excesso de mineralocorticoides ZYTIGA pode causar hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica como consequência dos níveis aumentados de mineralocorticoides resultantes da inibição da CYP17. A administração concomitante de um corticosteroide suprime o estímulo do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), resultando em redução da incidência e da



gravidade destas reações adversas. É necessário ter cautela ao tratar pacientes cujas condições médicas pré-existentes possam ser comprometidas por aumento da pressão arterial, hipopotassemia ou retenção hídrica, como por exemplo, aqueles com insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio recente ou arritmia ventricular. ZYTIGA deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de doença cardiovascular. A segurança de ZYTIGA em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor que 50%, ou insuficiência cardíaca Classe III ou IV da “New York Heart Association” (NYHA) (no estudo 301), ou insuficiência cardíaca Classe II a IV da NYHA (no estudo 302) não foi estabelecida. A hipertensão deve ser controlada e a hipopotassemia deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com ZYTIGA. A pressão arterial, o potássio sérico e a retenção hídrica devem ser monitorados pelo menos mensalmente.

3) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

- Quimioterapia
- Hormonioterapia
- Radioterapia
- Castração cirúrgica

4) Sobre o registro pela ANVISA.

O medicamento em questão, ZYTIGA (acetato de abiraterona 250 mg), possui registro na ANVISA.

A Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) de 2017 NÃO contempla o medicamento ZYTIGA (acetato de abiraterona 250 mg) na especificação/apresentação solicitada no processo.

5) Sobre a incorporação pela CONITEC

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) aprovou recentemente em 11 de Maio de 2016 o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para adenocarcinoma de próstata. Neste PCDT estão definidas as recomendações voltadas para o tratamento do adenocarcinoma de próstata.



6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) aprovou recentemente em 11 de maio de 2016 o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para adenocarcinoma de próstata.

7) Custo da medicação

MEDICAMENTO - ZYTIGA (acetato de abiraterona 250 mg)

MEDICAMENTO - ZYTIGA (acetato de abiraterona 250 mg)

Tabela de preços do medicamento - Acetato de Abiraterona (ZYTIGA®) 250 mg				
Posologia: Acetato de Abiraterona 250 mg - 4 comprimidos/dia				
PREÇO REFERENTE AO MEDICAMENTO ZYTIGA 250 MG COM CT FR PLAS OPC X CAIXA COM 120cp				
Preço máximo ao governo			Custo médio estimado do tratamento mensal	
– R\$ R\$ 8.756,07			R\$ 8.756,07	
Medicamento	Tabela de preços do medicamento - Acetato de Abiraterona (ZYTIGA®) 250 mg			
	Posologia: Acetato de Abiraterona 250 mg - 4 comprimidos/dia			
	PREÇO REFERENTE AO MEDICAMENTO ZYTIGA® 250 MG COM CT FR PLAS OPC X CAIXA COM 120cp			
	PMC 18%	ICMS	PMVG 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal
R\$ 14.452,16		R\$ 8.756,07	R\$ 8.756,07	R\$ 105.072,84
PMC: preço máximo ao consumidor.				
PMVG: preço máximo de venda ao governo.				
Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no				



PMVG.

TABELA CMED – Atualizada em 11/07/2018

8) Conclusões

De acordo com a bibliografia pesquisadas, o uso de abiraterona possui evidência científica no tratamento do câncer de próstata metastático que não responderam a quimioterapia e a castração cirúrgica e/ou química. A abiraterona é tratamento de segunda linha e deve ser continuada até que o paciente passe a apresentar status performance ruim (ECOG 3 ou 4). Nos casos de CPRC metastático que não responderam à quimioterapia e à castração, há evidência que suporte o uso da abiraterona desde que o paciente mantenha uma performance status boa (ECOG 1 ou 2). No entanto, a bula do medicamento faz restrição à insuficiência cardíaca e doenças cardiovasculares. Não foi anexado ecocardiograma do paciente para avaliarmos fração de ejeção. O medicamento não deve ser usado em pacientes com fração de ejeção < 50%. **Portanto, no caso do autor em questão, por se tratar de paciente sabidamente cardiopata e nefropata com CPRC metastático, estaria indicado o uso do ZYTIGA (acetato de abiraterona) como terapia de segunda linha, desde que o ecocardiograma demonstrasse fração de ejeção maior que 50% e classificação NYHA = 1 (classificação funcional da insuficiência cardíaca). Essa informação não está disponível nos autos.**

9) Nota complementar

- a. **Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?**

RESPOSTA: Conforme descrito na página 15 da nota inicial, há evidência científica no tratamento de câncer de próstata metastático.



b. Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

RESPOSTA: Conforme descrito nas páginas 10 e 11 da nota técnica inicial, as opções terapêuticas para pacientes com carcinoma de próstata metastático resistentes à castração são:

O guideline da Associação americana de Urologia com a diretriz modificada de 2013, modificada em 2015 descreve que em paciente com câncer de próstata resistente à castração química metastático (CPRCm) sintomático com boa performance status e quimioterapia com docetaxel prévia tem como opções:

- Tratamento com abiraterona + prednisona, cabazitaxel ou enzalutamida a pacientes com CPRCm com boa performance status que receberam quimioterapia com docetaxel.
- Se os pacientes receberam abiraterona + prednisona previamente a quimioterapia com docetaxel, devem ser oferecidos cabazitaxel ou enzalutamida a eles.
- Cetoconazol + esteróides a pacientes com CPRCm com boa performance status que receberam quimioterapia com docetaxel se abiraterona + prednisona, cabazitaxel ou enzalutamida estejam indisponíveis.
- Novo tratamento com docetaxel a pacientes com CPRCm com boa performance status que estavam se beneficiando no momento da descontinuação (em decorrência de efeitos colaterais) da quimioterapia com docetaxel.
- Radium-223 a pacientes com sintomas decorrentes de metástases ósseas de CPRCm com boa performance status que receberam previamente quimioterapia com docetaxel e sem doença visceral.



No último laudo médico, o médico assistente inclusive sugeriu a enzalutamida em substituição à abiraterona (ZYTIGA).

c. Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

Conforme descrito na conclusão da nota inicial, o demandante é portador de cardiopatia e nefropatia em tratamento dialítico. Zytiga estaria contra-indicado em pacientes com insuficiência cardíaca e esta informação nunca esteve clara no laudo médico.

Com relação à enzalutamida, sugerida a posteriori pelo médico assistente, as recomendações de precaução de bula são as seguintes:

- É necessária cautela em pacientes com comprometimento renal grave, já que XTANDI não foi avaliado nesta população de pacientes.
- Os estudos de fase 3 excluíram pacientes com infarto do miocárdio recente (nos últimos 6 meses) ou angina instável (nos últimos 3 meses), insuficiência cardíaca de classe III ou IV segundo a New York Heart Association (NYHA), salvo se fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF) $\geq 45\%$, bradicardia ou hipertensão não controlada. Isso deve ser considerado se XTANDI for prescrito a esses pacientes.

d. O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

RESPOSTA: Esse quesito também já havia sido contemplado na nota inicial, nas páginas 7 e 13. A CONITEC emitiu publicação que considera os resultados do uso da abiraterona modestos, devendo-se aguardar estudos mais consistentes que justifiquem a recomendação do uso da abiraterona, devendo ser submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade. O custeio de medicações oncológicas segue um fluxo diferente dos demais



medicamentos e cada centro oncológico é responsável por estabelecer seu protocolo de tratamento de forma a ter um orçamento contemplado pela APAC para tratar aquela patologia.

- e. **Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo disponibilizado pelo sistema público?**

RESPOSTA: Vide quesito 4 na página 13 da nota inicial.

- f. **Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?**

RESPOSTA: O paciente já realizou os demais tratamentos disponibilizados pelo SUS. A nota técnica inicial foi emitida em Julho de 2018, quando ele ainda tinha status performance para realizar o tratamento com abiraterona apesar de todas as ressalvas anteriormente descritas quanto as questões cardíacas que não ficaram bem elucidadas no laudo médico. Hoje, 8 meses após, num paciente com doença neoplásica e acometimento renal e cardíaco, já não há segurança em afirmar que o tratamento ainda esteja indicado caso tenha havido piora do status performance para ECOG 3 ou 4. Caso o status performance tenha piorado, o indicado seriam apenas medidas visando o conforto através de cuidados paliativos

- g. Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, 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?

RESPOSTA: A resposta anterior contempla esse quesito.

10) Referências



1. PCDT - Portaria no 498, de 11 de maio de 2016- Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata
2. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata -2015
3. Diretrizes - Guia de Bolso - Uma Referência Rápida para os Urologistas -Sociedade Brasileira de Urologia – 2017
4. Diretrizes – Câncer de Próstata SBOC – 2017
5. Parecer Técnico Científico - Abiraterona para Câncer de Próstata Resistente à Castração- São Paulo, novembro de 2014. Órgão financiador: Ministério da Saúde, Edital REBRATS/HAOC 01/2013.
6. Guidelines on Prostate Cancer -EUA -ESTRO-SIOG - European Association of Urology 2016
7. Parecer Técnico Nº 27/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018 -Cobertura: Medicamentos Antineoplásicos Orais – ANS
8. Bula Zytiga. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6749052013&pIdAnexo=1743660