



NOTA TÉCNICA nº 53/2018

Assunto: Acetato de abiraterona (Zytiga@)

Nome: L. G. H., 65 Anos, Masculino

Processo nº: 0300519-18.2018.8.24.0036

Comarca/Subseção: Jaraguá do Sul

Processo recebido em: 15/02/2018

Nota técnica emitida em: 20/02/2018

Classificação Internacional de Doenças

CID10 C61 – Neoplasia maligna da próstata

O câncer prostático ou adenocarcinoma de próstata, **doença que acomete o autor**, é considerado um dos mais comuns tipos de neoplasias diagnosticados entre os homens. Sua patogenia ocorre via crescimento de células neoplásicas, impulsionado pela sinalização através do receptor andrógeno, o qual é regulado pela testosterona e di-hidrotestosterona¹.

Os tratamentos deste tipo de neoplasia envolvem: ressecção cirúrgica, radioterapia, privação androgênica e quimioterapia. A terapia de privação de andrógenos (hormonioterapia) é normalmente a escolha inicial de tratamento pelo fato de ser uma neoplasia hormônio dependente. Entretanto, ao longo de cerca de 18-24 meses o tumor desenvolve resistência às terapias hormonais através de diferentes mecanismos, bem como o desenvolvimento de caminhos de sinalizações alternativas, levando a refratariedade ao tratamento. O uso da quimioterapia originalmente se restringe ao tratamento da doença metastática avançada, refratária à hormonioterapia, e está indicado quando os pacientes tornam-se sintomáticos².

Conforme descrito pelo médico assistente o autor “é portador de carcinoma de próstata com metástases ganglionares inguinais e retroperitoneais (C61) e possui contra-indicação ao docetaxel por não apresentar doença metastática de alto volume (acima de 4 focos da doença óssea metastática ou metástase visceral) considerando ser, o docetaxel, um tratamento de maior toxicidade. Desta maneira, indicou-se a abiraterona associada à manipulação hormonal (orquiectomia). Indicação baseada no estudo STAMPEDE para pacientes metastáticos sensíveis à hormonioterapia [...]”.

Histórico de solicitações do (a) paciente		
Possui investida no SUS via CEAF*?	<input checked="" type="checkbox"/> Não (X)	Se sim, qual:



	Sim ()	
Possui investida judicial?	Não (X) Sim ()	Se sim, qual:

*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.
Fonte: Sismedex e Mejud.

Tecnologia Demandada

Resumo	
Princípio ativo: acetato de abiraterona	Forma farmacêutica: comprimidos
Nome comercial: Zytiga®	Concentração: 250 mg
Tempo de tratamento: uso contínuo (1 ano)	Posologia: tomar 4 comprimidos ao dia
Precisa de cuidados no armazenamento? (X) Não () Sim, qual?	
Precisa de receituário de controle especial? (X) Não () Sim, qual?	

Fonte: Bula profissional do medicamento³, receituário médico anexado aos autos (Fls. 53).

O medicamento acetato de abiraterona possui registro⁴ vigente na ANVISA, com o nome comercial Zytiga®, e está indicado em bula³ em combinação com prednisona ou prednisolona, para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração que são assintomáticos ou levemente sintomáticos, após falha à terapia de privação androgênica. Além do uso para o tratamento de pacientes com câncer de próstata avançado metastático resistente à castração e que receberam quimioterapia prévia com docetaxel³. É importante destacar que a abiraterona possui registro vigente, e as mesmas indicações em bula, nas agências regulatórias da União Europeia⁵, Austrália⁶, Estados Unidos⁷.

Na neoplasia de próstata, uma superativação da sinalização de enzimas e receptores de andrógenos é capaz de promover a progressão da doença. O carcinoma prostático sensível aos androgênios responde ao tratamento que diminui os níveis de androgênios. O mecanismo de ação da abiraterona consiste em inibir uma enzima específica, expressa nos tecidos testiculares, suprarrenais e do tumor prostático e é necessária para a síntese de androgênios no tecido. Além disso, a inibição enzimática promovida pela abiraterona impede a conversão de precursores da testosterona. Por consequência, o acetato de abiraterona diminui o crescimento e induz a morte das células de câncer de próstata hormônio dependentes com regressão do tumor³. Os tratamentos de privação de androgênios, tais como utilização de agonistas LHRH ou orquiectomia, diminuem a produção de testosterona nos testículos, mas não afetam a produção de androgênios pelas suprarrenais ou no tumor. O tratamento com abiraterona diminui a testosterona sérica para níveis não detectáveis quando administrado com agonista de LHRH (ou orquiectomia)³.

Conforme a Portaria nº 498, de 11 de maio de 2016⁸, a qual aprovou as Diretrizes



Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) para o tratamento do adenocarcinoma de próstata no Sistema Único de Saúde (SUS), o fármaco de escolha no tratamento do câncer de próstata metastático, refratário à hormonioterapia e sintomático, é o docetaxel a cada três semanas, associado com prednisona. As DDT também apresentam resultados de outros estudos com a abiraterona e outros fármacos (mitoxantrona, carbazitaxel com prednisona, cetoconazol, rádio-223), no entanto, não existem estudos randomizados de comparação direta entre os mesmos, e por este motivo não há definição nas Diretrizes sobre qual a melhor estratégia terapêutica a ser utilizada no tratamento do câncer de próstata metastático e refratário à hormonioterapia.

A agência recomendatória australiana *The Pharmaceutical Benefits Scheme* - PBS recomenda o medicamento abiraterona para carcinoma metastático resistente à castração, de acordo com os seguintes critérios clínicos: a) o tratamento deve ser utilizado em combinação com um corticosteroide, b) tratamento não deve ser associado a outra quimioterapia, c) tratamento para pacientes que apresentaram falha terapêutica, por resistência ou intolerância ao tratamento com docetaxel, d) contraindicação à terapia com o docetaxel, e) o paciente deve ter status de desempenho da OMS de 2 ou menos, f) o paciente não deve ter feito tratamento prévio com abiraterona ou ter desenvolvido intolerância grave e permanente para a mesma⁹.

A agência canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – CADTH, em outubro de 2013, recomendou o tratamento com abiraterona para pacientes assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos com câncer de próstata resistentes à castração, após falha na terapia de privação de androgênio, que geralmente inclui um agonista de LHRH ou orquiectomia, que não receberam quimioterapia anterior e com desempenho na escala Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG 0 ou 1¹⁰.

A agência recomendatória do Reino Unido National Institute for Health and Care Excellence – NICE, em 2017, também recomendou o tratamento com medicamento abiraterona em associação com prednisona ou prednisolona para pacientes com câncer de próstata metastático refratário à hormonioterapia, em pacientes assintomáticos após falha à terapia de privação de androgênios e antes da quimioterapia¹¹.

O NAT-Jus/SC considera importante esclarecer que as recomendações emitidas por estas agências internacionais não são obrigatórias no Brasil, entretanto, certamente descrevem informações complementares importantes visando garantir melhor eficácia e segurança terapêutica¹².

O NAT-Jus/SC considera importante mencionar as Diretrizes Práticas e Clínicas



emitidas pelas sociedades europeia e americana (*European Society for Medical Oncology - ESMO e National Comprehensive Cancer Network – NCCN*, respectivamente)^{13,14} as quais emitem um consenso sobre as evidências em saúde, relacionadas ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com câncer de próstata. O *guideline* europeu (ESMO)¹³, em 2015, recomendou o uso de abiraterona como uma das opções terapêuticas, além do docetaxel, em pacientes castrados assintomáticos ou sintomáticos, sem quimioterapia prévia e com câncer de próstata metastático. A sequência opcional ou combinada de tais agentes é desconhecida, sendo que na prática, a decisão da sequência terapêutica dependerá do resultado de outras terapias, da extensão e curso da doença, comorbidades, preferência do paciente e disponibilidade dos medicamentos¹³.

Saúde baseada em evidências

Andrógenos produzidos no testículo podem causar sinais autócrinos/parácrinos que resultam em progressão tumoral. A abiraterona é uma molécula pequena administrada oralmente que inibe irreversivelmente os produtos do gene CYP17. Fazendo isso, a abiraterona bloqueia a síntese de andrógenos no tumor bem como nos testículos e glândulas adrenais¹⁵.

Em dois estudos fases III, a abiraterona com prednisona prolongou a sobrevida quando comparada com prednisona sozinha em homens que foram previamente tratados com docetaxel e em homens que eram virgens de tratamento¹⁶⁻¹⁷.

Uma meta-análise de estudos clínicos randomizados avaliou indiretamente a comparação entre abiraterona com prednisona e bloqueio central versus docetaxel com bloqueio central em pacientes com câncer de próstata que não haviam recebido terapia hormonal com câncer de próstata de alto risco e metastático. Não foi identificada uma diferença significativa em sobrevida entre usar abiraterona ou docetaxel em pacientes com câncer de próstata que não haviam recebido tratamento hormonal¹⁸.

Não há trabalho comparando o uso da abiraterona *versus* o docetaxel em homens com câncer de próstata resistente à castração, assim, não há evidência de qual é o melhor tratamento para estes casos. Apesar de apresentar um baixo volume de doença, o paciente é considerado como tendo doença metastática e assim, não há contraindicação para uso do docetaxel no caso do autor. A escolha do tratamento deve incluir uma discussão com o paciente sobre as possíveis toxicidades de cada tratamento (abiraterona é associada com hipocalcemia, hipertensão, edema e hepatotoxicidade e o docetaxel é associado com



mielosupressão, infecções febris e neuropatia), bem como levar em consideração o custo do tratamento e disponibilidade.

Considerando a condição clínica que acomete o autor, qual seja neoplasia maligna da próstata resistente à castração; considerando que o autor já foi submetido à orquiectomia, radioterapia e hormonioterapia; considerando as DDT do adenocarcinoma de próstata, com base nas plataformas que o Núcleo utiliza, os estudos clínicos baseados em evidências, bem como os guidelines internacionais citados, sugerem que a administração do medicamento pleiteado é uma das opções terapêuticas para o caso do autor. O Núcleo considera importante apontar que não há evidência de que abiraterona seja superior ao docetaxel em homens com câncer de próstata resistente à castração, e que este último tratamento está disponível no hospital que o paciente está sendo atendido.

Referências:

1. Procolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Adenocarcinoma de próstata. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_Adenocarcinoma_Prostata.pdf. Acesso em: 19/01/2018.
2. Brasil. Portal Saúde Baseada em Evidências. Plataforma Dynamed. Disponível em: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114483/Prostate-cancer>. Acesso em: 19/01/2018.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico. Bula do Profissional. Zytiga. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1314112018&pldAnexo=10469262. Acesso em: 20/02/2018.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351322511201196/?substancia=25316>. Acesso em: 20/02/2018.
5. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002321/WC500137814.pdf. Acesso em: 20/02/2018.
6. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: http://search.tga.gov.au/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=275372. Acesso em: 20/02/2018.
7. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Acesso em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=202379>. Acesso em: 20/02/2018.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 498, de 11 de maio de 2016. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de próstata. 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_Adenocarcinoma_Prostata.pdf. Acesso em: 20/02/2018.
9. Austrália. The Pharmaceutical Benefits Scheme. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/2698B>. Acesso em: 20/02/2018.
10. Canadá. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-zytiga-mcrpc-fn-rec.pdf>. Acesso em: 20/02/2018.
11. Reino Unido. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta387/resources/abiraterone-for-treating-metastatic-hormonere-lapsed-prostate-cancer-before-chemotherapy-is-indicated-pdf-82602854745541>. Acesso em: 20/02/2018.
12. Novaes HMD, Soárez PC. Organizações de avaliação de tecnologias em saúde (ATS): dimensões do arcabouço institucional e político. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 32 Sup 2:e00022315, 2016.
13. Gillissen et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, v.26 p.69-77, 2015. Disponível em: <http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate>. Acesso em: 20/02/2018.
14. National Comprehensive Cancer Network – NCCN. Prostate Cancer. Version, 2.2017-February,21.2017. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Acesso em: 20/02/2018.
15. Dawson N A. Overview of the treatment of disseminated castration-sensitive prostate cancer. UpToDate. Last updated: Jan 30, 2018. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-disseminated-castration-sensitive-prostate-cancer?source=related_link#H92143849. Acesso em: 20/02/2018.
16. de Bono J S et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. v.364, n.21, p.1995-2005, 2011.
17. Ryan CJ et al. Interim analysis (IA) results of COU-AA-302, a randomized, phase III study of abiraterone acetate (AA) in chemotherapy-naïve patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol. 2012;(suppl: abstract LBA 4518). Disponível em: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.18_suppl.lba4518. Acesso em: 20/02/2018.



ESTADO DE SANTA CATARINA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO – NATJus/SC
Rua Esteves Júnior, 390, Térreo, Centro, Florianópolis/SC, CEP 88.015-130
E-mail: nat@saude.sc.gov.br

18. Wallis CJD et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol. Oct 13. pii: S0302-2838(17)30849-7, 2017.

Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário

NAT-Jus/SC

Portaria nº 643, de 12/07/2017

Convênio TJ/SES/SC nº 174/2015