

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Abiraterona

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5404272	Zytiga	Frasco - 120 unidades comprimidos doseados a 250 mg	*	*	Janssen-Cilag International
5697214	Zytiga	Frasco - 60 unidades comprimidos doseados a 500 mg	*	*	N.V.

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data do relatório: 05/08/2016

Data de autorização de utilização: 26/07/2016

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica (MSRM)

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.2.2 Anti-hormonas

Código ATC: L02BX03 abiraterone

Indicações Terapêuticas constantes do RCM:

Zytiga é indicado em associação com prednisona ou prednisolona:

- no tratamento do cancro da próstata metastático resistente à castração, em homens adultos assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falência da terapêutica de privação androgénica, e para os quais a quimioterapia ainda não está clinicamente indicada.
- no tratamento do cancro da próstata metastático resistente à castração, em homens adultos em que a doença progrediu durante ou após um regime quimioterapêutico baseado em docetaxel.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação:

Zytiga é indicado em associação com prednisona ou prednisolona no tratamento do cancro da próstata metastático resistente à castração, em homens adultos em que a doença progrediu durante ou após um regime quimioterapêutico baseado em docetaxel.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - Indicação para a qual foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A abiraterona é um medicamento que apresenta VTA (vantagem na sobrevivência global e outros marcadores de eficácia, bem como na segurança) no tratamento do cancro da próstata metastático resistente à castração, em homens adultos em que a doença progrediu durante ou após um regime quimioterapêutico baseado em docetaxel. No que concerne à avaliação económica associada à introdução do medicamento no mercado, os respetivos valores foram considerados aceitáveis em termos de custo-efetividade, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<p>Propriedades farmacológicas</p>	<p>O acetato de abiraterona é convertido <i>in vivo</i> em abiraterona, um inibidor da biossíntese de androgénios. A abiraterona, especificamente, inibe seletivamente a enzima 17α-hidroxilase-C17,20-liase (CYP17). Esta enzima é expressa e necessária para a biossíntese androgénica nos tecidos testicular, suprarrenal e tumoral prostático. A CYP17 catalisa a conversão de pregnenolona e progesterona em precursores da testosterona, DHEA e androstenediona, respetivamente, por 17α-hidroxilação e clivagem da ligação C17,20. A inibição da CYP17 também resulta no aumento da produção de mineralocorticoides pelas glândulas suprarrenais. O carcinoma prostático sensível aos androgénios responde ao tratamento que reduz os níveis de androgénios. As terapêuticas de privação androgénica, como o tratamento com análogos da LHRH ou orquiectomia diminuem a produção androgénica nos testículos mas não afetam a produção androgénica nas glândulas suprarrenais ou no tumor. O tratamento com ZYTIGA reduz a testosterona sérica para níveis indetetáveis (através de testes comerciais) quando administrado com análogos da LHRH (ou orquiectomia).</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
<p>Comparador selecionado</p>	<p>Mitoxantrona (DDD: 1000 mg/dia – 4 comprimidos 250 mg em toma única)</p> <p>Quer o cabazitaxel quer a enzalutamida poderiam teoricamente ter sido equacionados como comparador(es) (idêntica indicação aprovada), mas não estavam disponíveis no SNS, pelo que teve que ser excluída essa possibilidade. A enzalutamida teria sido o comparador preferencial.</p> <p>A mitoxantrona foi o comparador possível, e tinha sido utilizado no ensaio clínico do cabazitaxel. As outras alternativas seriam a reutilização do docetaxel ou cuidados de suporte.</p>

**Valor terapêutico
acrescentado****Eficácia**

Esta indicação foi baseada num estudo de fase 3 (estudo COU-AA-301) em doentes que fizeram previamente quimioterapia com docetaxel e que apresentaram progressão (manifestada quer por aumento do PSA, quer por progressão radiológica). Os doentes incluídos tinham ECOG ≤ 2 ; 67% apresentaram progressão radiológica com ou sem progressão de PSA, cerca de 70% receberam um regime de quimioterapia prévia e 30% receberam 2 regimes prévios de quimioterapia. O ensaio incluiu 1195 doentes, numa aleatorização 2:1 (797 doentes receberam abiraterona + prednisona 5mg 2x/dia e 398 placebo+prednisona 5mg 2x/dia).

Após uma análise interina pré-planeada (com 67% dos 797 eventos fatais previstos), o ensaio foi interrompido por aumento de eficácia no braço da abiraterona, com redução do risco de morte de 35.5%, com aumento da sobrevivência global (SG) de 3.9 meses (HR 0.65, IC95% 0.54, - 0.77) ($P < 0.001$); a mediana da SG com abiraterona foi de 14.8 meses, e a mediana da SG com placebo foi de 10.9 meses. A mediana da duração do tratamento foi de 8 meses com abiraterona e 4 meses com placebo.

As variáveis secundárias mostram também vantagem da abiraterona. No braço abiraterona vs placebo registaram-se no tempo para a progressão com PSA 10.2 meses vs 6.6 meses (HR 0.58, IC 95% 0.46-0.73, $p < 0.001$), na sobrevivência livre de progressão radiológica 5.6 meses vs 3.6 meses (HR 0.67, IC95% 0.59-0.78), na taxa de resposta total ao PSA 38.0% vs 10.1 ($P < 0.001$) (NEJM, 2011).

Uma publicação posterior do estudo 301 atualizou os dados finais que apontam para uma SG no braço abiraterona de 15.8 meses (IC 95% 14.8-17) e no braço placebo de 11.2 meses (IC95% 10.4-13.1), o que corresponde a uma diferença na SG de 4.6 meses a favor da abiraterona (HR 0.74, 95% IC 0.64-0.86; $p < 0.0001$). Nesta publicação os valores das variáveis secundárias permaneceram semelhantes aos da publicação inicial no NEJM, com exceção do tempo para progressão do PSA: no braço da abiraterona 8.5 meses, IC 95% 8.3-11.1, vs 6.6 meses, IC 95% 5.6-8.3, no braço placebo; HR 0.63, 0.52-0.78; $p < 0.0001$) (Lancet Oncol, 2012).

Numa análise final de subgrupos a abiraterona teve uma diferença estatisticamente significativa a seu favor em todos os subgrupos com exceção dos doentes com ECOG 2 e nos doentes que tinham feito 2 linhas de quimioterapia previamente.

Nos doentes com ECOG 2, a SG foi de 7.3 meses no braço abiraterona e 7.0 meses no braço placebo (HR0.81, IC95%, 0.53-1.24). A SG nos doentes com 2 linhas prévias de quimioterapia foi de 14.2 meses no braço abiraterona e de 10.4 meses no braço placebo 0-80 (0.61–1.02).

Segurança

As reações adversas (RA) mais frequentes com a abiraterona vs placebo foram globalmente retenção de fluidos, edema, hipocaliemia, hipertensão (devido ao bloqueio CYP17), doenças cardíacas e alterações dos testes de função hepática (55% vs 43%, p<0,001). Especificamente, as diferenças mais significativas foram no braço abiraterona vs placebo: edema 31% vs 22%, p=0.04; hipocaliemia 17% vs 8%, p<0.001. A diarreia e as infeções urinárias foram mais frequentes com abiraterona. O RCM preconiza:

- i) a pressão arterial, o potássio sérico, a retenção de fluidos (aumento de peso, edema periférico), e outros sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva devem ser monitorizados durante o tratamento, a cada duas semanas durante 3 meses, e, posteriormente, todos os meses;
 - ii) as transaminases devem ser medidas antes do início do tratamento, cada duas semanas durante os primeiros três meses e, posteriormente, todos os meses. Os doentes com insuficiência cardíaca grau II/IV não devem fazer terapêutica com abiraterona. As RA por excesso mineralocorticoide, devido ao bloqueio CYP, foram de alguma forma possivelmente minimizadas pela utilização concomitante de prednisona em baixa dosagem.
- No seu conjunto o perfil de segurança da abiraterona apresenta vantagens sobre o do cabazitaxel e o da mitoxantrona.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Abiraterona vs. Mitoxantrona As medidas de consequências principais foram os anos de vida ganhos e os anos de vida ajustados à qualidade.
Tipo de análise	Análise de custo-efetividade e custo-utilidade
Vantagem económica	De acordo com as conclusões do relatório farmacoeconómico, atendendo à robustez do estudo e aos resultados de custo efetividade incremental, que foram



considerados aceitáveis tendo em atenção as características específicas do medicamento e da patologia em causa, admite-se a inclusão do medicamento para utilização em meio hospitalar.

4. OBSERVAÇÕES

Apesar do estatuto legal quanto à dispensa (MSRM), a utilização de Zytiga ficou restrita a ambiente hospitalar, considerando o seu perfil, e tal ficou estabelecido mediante celebração de contrato de avaliação prévia hospitalar, conforme prevê o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho.

A 08/09/2017 foi financiada uma nova dosagem do medicamento Zytiga (abiraterona) – 500 mg – pelo que foi celebrada uma adenda ao contrato já existente para este medicamento, que até então incluía apenas a dosagem de 250 mg.

5. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bono et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–54
2. Bono JS et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
3. ESMO guidelines
4. Fizazi K, Le Maitre et al. Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2007; 8(11): 994-1000.
5. Fizazi K, Scher et al. for the COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study.
6. Machiels et al. Prospective Randomized Study Comparing Docetaxel, Estramustine, and Prednisone With Docetaxel and Prednisone in Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 26:5261-5268
7. NCCN guidelines
8. ROR-SUL, dados de incidência
9. Ryan CJ et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.
10. Scher H et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
11. *The Lancet Oncology*, Volume 13, Issue 10, Pages 983 - 992, October 2012