

## **NOTA TÉCNICA Nº 5272/2024 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5001461-85.2024.4.03.6134
- 1.3. Data da Solicitação: 21/08/2024
- 1.4. Data da Resposta: 27/08/2024

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 10/04/1962 - 62 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Várzea Paulista/SP
- 2.4. Histórico da doença: Câncer de próstata recidivado e metastático para linfonodos e ossos- CID10 C61

### **3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

#### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO  
**PLUVICTO**
- 4.2. Princípio Ativo: Vipivotida tetraxetana (177 Lu)
- 4.3. Registro na ANVISA: Não. A ANVISA publicou despacho autorizando a comercialização, em caráter excepcional, do medicamento 177Lu-PSMA. No texto do despacho, a Agência informa que “o medicamento somente será manipulado e comercializado sob prescrição médica, de forma individualizada para cada paciente”.
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: quimioterapia, hormonioterapia, radioterapia e cirurgia
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
- 4.7. Recomendações da CONITEC: não há avaliação para incorporação pela CONITEC.

#### **5. Discussão e Conclusão**

- 5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:  
A terapia de privação de andrógeno com ou sem um inibidor da via do receptor de andrógeno é uma opção de primeira linha usual para homens com câncer de próstata avançado, mas a grande maioria eventualmente progride enquanto recebe terapias hormonais, e o estado da doença é chamado de câncer de próstata resistente à castração (CRPC). Os mecanismos que impulsionam a progressão do câncer de próstata dependente de andrógeno (sensível a hormônios ou sensível à castração) para CRPC ainda são amplamente obscuros, embora a sinalização contínua do receptor de andrógeno, apesar da depleção de andrógenos circulantes e do bloqueio do receptor de andrógeno, seja considerada por muitos como central para o desenvolvimento do CRPC.

Para indivíduos com CRPC metastático positivo para antígeno de membrana prostático específico (PSA) refratário a taxano e a inibidor da via do receptor de andrógeno (ARPI), o Lu-177 vipivotida tetraxetana de lutécio, quando disponível, é uma opção aprovada pela FDA. Para pacientes com CRPC metastático refratário a docetaxel e ARPI, sugere-se o Lu-177 vipivotida tetraxetana de lutécio em vez do cabazitaxel, dados os resultados semelhantes em longo prazo, perfil de efeitos colaterais mais favorável e melhores resultados relatados pelos pacientes no estudo ANZUP 1603. Esta recomendação é consistente com uma atualização de terapia sistêmica para CRPC da *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, que recomenda o uso de Lu-177 vipivotida tetraxetana como uma opção de tratamento para pacientes com CRPC positivo para PET/CT de PSMA que progrediram em uma linha anterior de ARPI e pelo menos uma linha de quimioterapia anterior.

Vários estudos retrospectivos e prospectivos foram conduzidos com lutécio Lu-177 vipivotida tetraxetana (anteriormente conhecido como 177-Lu-PSMA-617) em pacientes com CRPC metastático PSA-positivo, embora poucos tenham comparado isso diretamente com outras formas ativas de tratamento.

Uma revisão sistemática e meta-análise de 22 relatórios retrospectivos/prospectivos e um único ensaio de fase II não controlado (totalizando 744 pacientes tratados com lutécio Lu-177 vipivotida tetraxetana) concluiu que 75 % dos pacientes tratados apresentaram qualquer nível de declínio do PSA, com 46 % tendo um declínio >50 %. Uma remissão parcial radiográfica foi observada em 37 %, a sobrevida global mediana (SG) foi de 13,8 meses e a sobrevida livre de progressão mediana (SLP) foi de 11 meses. Os efeitos colaterais mais comuns relacionados ao tratamento foram mielossupressão, nefrotoxicidade e toxicidade da glândula salivar (dor, inchaço e boca seca).

Em um estudo randomizado de fase II (ANZUP 1603), o lutécio Lu-177 vipivotida tetraxetana (a cada seis semanas por até 6 ciclos) foi comparado diretamente com cabazitaxel (20 mg/m<sup>2</sup> IV a cada três semanas por até 10 ciclos) em 200 homens com CRPC metastático PSA-positivo que haviam recebido tratamento direcionado ao receptor de andrógeno e docetaxel. Homens que receberam terapia com radioligante tiveram maior probabilidade de declínio de  $\geq 50$  % do PSA (o desfecho primário, 66 versus 37 %) e menos eventos adversos de grau 3 ou 4 (33 versus 53 %). (A resposta à dor foi mais frequente com lutécio Lu-177 vipivotida tetraxetana (60 versus 43 %) e também houve melhorias clinicamente significativas na qualidade de vida relacionada à saúde nos domínios de diarreia, fadiga, funcionamento social e insônia em comparação com o grupo cabazitaxel. Após um acompanhamento mediano de 36 meses, a sobrevida global foi semelhante à do grupo cabazitaxel (o tempo médio de sobrevida restrito a 36 meses foi de 19,1 versus 19,6 meses, respectivamente [diferença -0,5, IC de 95% -3,7 a 2,7]), embora o cruzamento pós-protocolo limite esta análise.

Um benefício de sobrevida global foi demonstrado pela primeira vez no estudo de fase III VISION que comparou lutécio Lu-177 vipivotida tetraxetana (quatro ciclos a cada seis semanas; os pacientes que responderam poderiam ter dois ciclos extras) mais tratamento padrão versus tratamento padrão sozinho em 831 pacientes com metástase ávida por PSA CRPC que foram previamente tratados com um a dois regimes contendo taxano e um

inibidor de sinalização do receptor de andrógeno. O padrão de tratamento foi determinado pelo investigador (principalmente corticosteroides e agentes direcionados ao receptor de andrógeno, embora 60 % já tivessem recebido um agente direcionado ao receptor de andrógeno), mas excluiu quimioterapia baseada em taxano ou rádio-223, terapias de benefício comprovado em subconjuntos selecionados de homens.

Em um acompanhamento mediano de 20,9 meses, o lutécio Lu-177 vipivotida tetraxetana melhorou significativamente a **sobrevivência livre de progressão** (PFS) radiográfica mediana (8,7 versus 3,4 meses, razão de risco [HR] para progressão 0,40, IC de 95% 0,29-0,57) e a OS mediana (15,3 versus 11,3 meses, HR para morte 0,62, IC de 95% 0,52-0,74), e foi associado a uma maior taxa de resposta objetiva (30 versus 2 %) e tempo mediano para o primeiro evento esquelético sintomático (11,5 versus 6,8 meses, HR 0,50). Houve uma maior taxa de efeitos adversos emergentes do tratamento sério (grau 3 ou 4) no grupo do radioligante (53 versus 38 %), que incluiu supressão de medula óssea de alto grau em aproximadamente 25 % e boca seca (não de alto grau) em 39 %; no entanto, a terapia foi geralmente bem tolerada, com um tempo atrasado para piora na qualidade de vida relacionada à saúde e tempo para eventos esqueléticos em comparação com o padrão de tratamento sozinho.

Como resultado desses dados do estudo VISION, o lutécio Lu-177 vipivotida tetraxetana foi aprovado pelo FDA dos Estados Unidos para tratamento de pacientes com CRPC metastático positivo para PSA (conforme determinado por um ensaio diagnóstico PSMA-11 aprovado) que foram tratados anteriormente com inibidores da via do receptor de andrógeno e quimioterapia baseada em taxano. O lutécio Lu-177 vipivotida tetraxetana também tem disponibilidade limitada (Alemanha) na Europa e Austrália.

Em uma análise posterior dos resultados do estudo VISION, apresentada na reunião anual da ASCO de 2022, a eficácia clínica do lutécio Lu-177 vipivotida tetraxetana foi observada independentemente do tratamento anterior, incluindo Ra-223 e um segundo taxano anterior.

Embora dados emergentes sugiram que os níveis mais altos de captação no PSMA-PET parecem prever uma maior probabilidade de resposta favorável, estudos estão em andamento para prever quais pacientes podem se beneficiar mais da terapia com lutécio Lu-177 vipivotida tetraxetana.

#### 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Aumentar a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão, assim como melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir as taxas de complicações das metástases

#### 5.3. Parecer

( x ) Favorável

( ) Desfavorável

#### 5.4. Conclusão Justificada:

Paciente com 62 anos com neoplasia de próstata resistente à castração, sem resposta a quimioterapia; devido à refratariedade às medidas disponíveis, foi indicado uso de tratamento com radiofármaco do tipo PSMA marcado com Lutécio 177.

Se não houver opção de participar de um ensaio clínico randomizado e as demais opções alternativas de tratamento foram esgotadas ou são contra-indicadas, é razoável e ético oferecer terapia com 177Lu-PSMA.

Ressalta-se que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não se refere a medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (a tabela pode ser acessada em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). O SUS prevê a organização da atenção oncológica por meio da criação e manutenção de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência Especializada em Oncologia (CACON). A responsabilidade de incorporação e fornecimento de medicamentos é de cada hospital credenciado, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. A portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 normatiza sobre o funcionamento de UNACON e CACON e informa que cada instância “deve, obrigatoriamente, ser a porta de entrada deste usuário, responsabilizando-se pela prescrição e avaliação do usuário que será atendido também no serviço adicional”.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

( ) SIM, com potencial risco de vida

( x ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

( ) NÃO

#### **5.5. Referências bibliográficas:**

Garje R, Rumble RB, Parikh RA. Systemic Therapy Update on 177Lutetium-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: ASCO Rapid Recommendation. J Clin Oncol 2022; 40:3664.

Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2018; 19:825.

Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, et al. Radioligand Therapy With <sup>177</sup>Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2019; 213:275.

Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021; 397:797.

Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. Overall survival with [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): secondary outcomes of a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2024; 25:99.

Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385:1091.

Van Wambeke S, Vera-Badillo FE, Gyawali B. Controlling the Control Arm in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Trials: Best Standard of Care or the Minimum Standard of Care? *J Clin Oncol* 2022; 40:1518.

Fizazi K, Herrmann K, Krause BJ, et al. Health-related quality of life and pain outcomes with [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 plus standard of care versus standard of care in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24:597.

Vaishampayan N, Morris MJ, Krause BJ, et al. [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 in PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer: Prior and concomitant treatment subgroup analyses of the VISION trial. *J Clin Oncol* 2022; 40S:ASCO #5001.

Buteau JP, Martin AJ, Emmett L, et al. PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a biomarker analysis from a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23:1389.

### **5.6. Outras Informações – conceitos:**

#### **ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar**

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

#### **ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

#### **CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.**

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia,

a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

**RENAME** - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

**REMUME** - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

**ANS** - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

**ANVISA** - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

**PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)** - regramentos do Ministério

da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravamento à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

**FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA** é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos

que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**