

# Nota Técnica 12501

Data de conclusão: 18/08/2020 09:35:48

## Paciente

---

**Idade:** 80 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Pelotas/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** -

**Vara/Serventia:** 2ª Vara Federal de Pelotas

## Tecnologia 12501

---

**CID:** C61 - Neoplasia maligna da próstata

**Diagnóstico:** Neoplasia maligna da próstata.

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Laudo médico.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** ENZALUTAMIDA

**Via de administração:** ORAL

**Posologia:** Enzalutamida 40 mg, 4 cápsulas por dia, totalizando a administração diária de 160 mg (120 cápsulas por mês), de uso contínuo e por tempo indeterminado.

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** (Indeterminado)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não informado

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Sim

---

## Outras Tecnologias Disponíveis

---

**Tecnologia:** ENZALUTAMIDA

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** Os procedimentos registrados na tabela SIGTAP incluem tratamento cirúrgico, radioterapia (incluindo tratamento de dor/metástase óssea com radioisótopo, braquiterapia e cobaltoterapia), hormonioterapia e quimioterapia de primeira e segunda linha para câncer de próstata resistente a hormonioterapia. Contudo, para o tratamento de câncer via SUS não há uma lista de medicamentos disponíveis. Assume-se que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou nos Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), onde o fornecimento de medicamentos dá-se por autorização de procedimento de alta complexidade (APAC). Dessa forma, a disponibilidade de medicamentos varia conforme a localidade.

**Existe Genérico?** -

**Existe Similar?** -

---

## Custo da Tecnologia

---

**Tecnologia:** ENZALUTAMIDA

**Laboratório:** ASTELLAS FARMA BRASIL IMPORTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA.

**Marca Comercial:** Xtandi®

**Apresentação:** ENZALUTAMIDA 40 MG CAP MOLE CT ENVOL BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 120

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 9.242,22

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

---

**Tecnologia:** ENZALUTAMIDA

**Dose Diária Recomendada:** 160mg/dia (4cap)

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

**Fonte do custo da tecnologia:** LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

### Evidências e resultados esperados

---

**Tecnologia:** ENZALUTAMIDA

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** A enzalutamida é um inibidor dos receptores celulares de andrógeno desenvolvido para uso em pacientes com câncer de próstata refratário a castração (ou bloqueio androgênico máximo) (6). Seu mecanismo de ação dá-se pela redução da eficácia da translocação nuclear dos andrógenos, o que afeta a ligação ao DNA e o recrutamento de coativadores (7).

Ensaio clínico randomizado (denominado PREVAIL), de fase III, duplo-cego, internacional e multicêntrico incluiu 1.717 pacientes com câncer de próstata metastático, refratário à castração e sem uso de quimioterapia prévia (8). Trata-se de um estudo patrocinado pela empresa Astellas Farma. Foram incluídos pacientes com boa capacidade funcional (ECOG 0 ou 1, ou seja, assintomáticos ou com sintomas restritos a atividades extenuantes), mas também pacientes com capacidade funcional reduzida (ECOG 2 ou 3, ou seja, capazes de autocuidados, mas sem aptidão para trabalho, ou confinados ao leito por mais da metade do tempo). Além disso, o estudo englobou pacientes com insuficiência cardíaca leve (classe I ou II da New York Heart Association). Os 1.717 pacientes foram randomizados em dois grupos: manejados com enzalutamida 160 mg/dia (n=872) e tratados com placebo (n=845). Depois de cerca de 22 meses de seguimento, verificou-se menor número de óbitos no grupo em uso de enzalutamida quando comparado a placebo (35% vs. 28%; RR=0,71, 95%IC 0,60-0,84; P<0,001) com sobrevida global mediana estimada em 32,4 meses no grupo enzalutamida e 30,2 meses no grupo placebo. O efeito do tratamento da enzalutamida na sobrevida global foi consistente em todos os subgrupos pré-especificados de forma que análise secundária dos dados, incluindo apenas pacientes geriátricos (com idade superior a 75 anos), encontrou a sobrevida global superior nos pacientes recebendo enzalutamida em comparação com placebo (RR=0,61; 95%IC 0,47-0,79) com sobrevida global mediana estimada em 32,4 meses no grupo enzalutamida e 25,1 meses no grupo placebo (9). Em contrapartida, pacientes geriátricos manejados com enzalutamida apresentaram maior incidência de eventos adversos moderados a graves quando comparado a placebo (48,9% vs. 39,5%). Em especial, quedas (2,2% vs. 0,9%), fraturas (15,8% vs. 9,9%), diminuição do apetite (22,1% vs. 15,9%) e astenia (17,0% vs. 10,6%).

Revisão sistemática buscou ensaios clínicos randomizados acerca do manejo de idosos (maiores de 75 anos de idade) com diagnóstico de câncer de próstata metastático resistente à castração (10). Foi encontrado apenas um ensaio clínico randomizado comparando enzalutamida com placebo, descrito acima, e nenhum estudo comparando enzalutamida com fármacos disponíveis no SUS, como o docetaxel.

Em laudo médico consta contra-indicação ao uso de docetaxel em decorrência de cardiopatia isquêmica com necessidade de cirurgia de revascularização. De fato, revisão sistemática da literatura demonstrou que o risco relativo de eventos adversos cardiovasculares é menor em pacientes tratados com enzalutamida quando comparados a pacientes manejados com abiraterona (11,12). Não foram encontrados, contudo, estudos comparando o perfil de cardiotoxicidade entre enzalutamida e docetaxel. Buscou-se, então, relatos de cardiotoxicidade associada ao uso de docetaxel. Ensaio clínico randomizado, com múltiplos braços, comparou cuidados paliativos (n=1.184), ácido zoledrônico (n=593), docetaxel (n=592) e a combinação de ácido zoledrônico com docetaxel (n=593) para tratamento, de primeira linha, em pacientes recém diagnosticados com câncer de próstata metastático (13). Reportou-se que o docetaxel é um medicamento amplamente utilizado com um perfil de toxicidade conhecido. Foi, portanto, bem tolerado nos pacientes incluídos. Os eventos adversos mais frequentes foram neutropenia e neutropenia febril. Doenças cardiovasculares (como hipertensão e infarto agudo do miocárdio) ocorreram com a mesma frequência em todos os grupos (3%). Tais achados estão de acordo com publicações prévias; imagina-se que, em função disso, não há contra-indicação descrita em bula de docetaxel (14,15). Em contrapartida, conforme bula de enzalutamida, ensaios clínicos randomizados excluíram pacientes com infarto do miocárdio recente (nos últimos 6 meses) ou angina instável (nos últimos 3 meses) e com insuficiência cardíaca grave (classe III ou IV segundo a New York Heart Association), por esse motivo, aconselha-se ponderar prescrição a pacientes com quadros similares.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Ver benefícios no item anterior.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não avaliada

## Conclusão

---

**Tecnologia:** ENZALUTAMIDA

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para câncer de próstata recomendam, para situações de pacientes refratários ao tratamento de privação hormonal, uso de quimioterapia paliativa com docetaxel, cujo benefício clínico foi demonstrado em ensaios clínicos de elevado grau de evidência (4). Quando, mesmo em uso de docetaxel, observa-se progressão da doença, as DDT recomendam utilização de abiraterona (5). Ou seja, o caso em tela segue com alternativas custo-efetivas para a realidade brasileira. Desse modo, sugere-se acompanhamento da progressão da doença enquanto paciente em tratamento com docetaxel, para posterior avaliação da necessidade e pertinência do uso da enzalutamida.

É digno de nota que a enzalutamida, tecnologia pleiteada pelo autor, foi avaliada por países de alta renda, como os Estados Unidos, que consideraram seu custo excessivo. Pode-se inferir, portanto, que seu custo está além de um limiar de custo-efetividade razoável para um país de média renda, como o Brasil.

**Há evidências científicas?** Sim

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?** Não

**Referências bibliográficas:** 1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

- (INCA). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. [Internet]. [citado 14 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>
2. Jonathan L Wright. Prostate cancer in older men. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2019;
  3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
  4. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. 2015 [citado 11 de abril de 2020]; Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/DDT\\_Adenocarcinomadeprostata\\_CP.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/DDT_Adenocarcinomadeprostata_CP.pdf)
  5. CONITEC. Abiraterona para câncer de próstata metastático resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia [Internet]. 2019 [citado 12 de abril de 2020]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_Abiraterona\\_Adenocarcinoma\\_464\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Abiraterona_Adenocarcinoma_464_2019.pdf)
  6. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187–97.
  7. Guerrero J, Alfaro IE, Gómez F, Protter AA, Bernales S. Enzalutamide, an androgen receptor signaling inhibitor, induces tumor regression in a mouse model of castration-resistant prostate cancer. *The Prostate.* 2013;73(12):1291–305.
  8. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424–33.
  9. Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, Higano CS, Iversen P, Flaig TW, et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol.* 2016;27(2):286–94.
  10. Shevach JW, Weiner AB, Kasimer RN, Miller CH, Morgans AK. Risk Assessment and Considerations for Proper Management of Elderly Men with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol.* 2020;
  11. Zhu J, Liao R, Su C, Liang D, Wu J, Qiu K, et al. Toxicity profile characteristics of novel androgen-deprivation therapy agents in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(2):193–8.
  12. Edmunds K, Tuffaha H, Galvão DA, Scuffham P, Newton RU. Incidence of the adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic literature review. *Support Care Cancer.* 2020;1–15.
  13. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *The Lancet.* 2016;387(10024):1163–77.
  14. Franke RM, Carducci MA, Rudek MA, Baker SD, Sparreboom A. Castration-dependent pharmacokinetics of docetaxel in patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4562.
  15. Omlin A, Sartor O, Rothermundt C, Cathomas R, De Bono JS, Shen L, et al. Analysis of side effect profile of alopecia, nail changes, peripheral neuropathy, and dysgeusia in prostate cancer patients treated with docetaxel and cabazitaxel. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13(4):e205–8.
  16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Enzalutamide (Xtandi) for Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer - Details [Internet]. 2020 [citado 14 de fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://cadth.ca/node/119307>
  17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen [Internet]. 2014 [citado 14 de fevereiro de 2020]. Disponível em:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta316>

18. Pollard ME, Moskowitz AJ, Diefenbach MA, Hall SJ. Cost-effectiveness analysis of treatments for metastatic castration resistant prostate cancer. *Asian J Urol.* 2017;4(1):37–43.

19. Wilson L, Tang J, Zhong L, Balani G, Gipson G, Xiang P, et al. New therapeutic options in metastatic castration-resistant prostate cancer: Can cost-effectiveness analysis help in treatment decisions? *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20(6):417–25.

**NatJus Responsável:** NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora apresenta documentos e laudo médico que informam tratar-se de um paciente de 76 anos com diagnóstico de câncer de próstata com múltiplas metástases ósseas. Foi tratado com radioterapia e hormonioterapia (bicalutamida e zoledronato). Ademais, possui diagnóstico de cardiopatia isquêmica (classificação II-III segundo NYHA) e realizou cirurgia de revascularização miocárdica em 2018. A médica assistente alega que a cardiopatia isquêmica é contra-indicação ao tratamento usual com docetaxel. Solicita-se, portanto, enzalutamida como quimioterapia de primeira linha no tratamento de câncer de próstata com múltiplas metástases ósseas resistente a terapia hormonal (castração).

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de próstata é o mais comum entre homens (1). Em 2020, estima-se que ocorrerão 65.840 novos casos (ou seja, 30% do total de neoplasias em homens) e 15.391 óbitos relacionados ao tumor. A maioria dos casos é diagnosticado e tratado enquanto a doença está localizada à próstata; contudo, alguns pacientes apresentarão metástases à distância (2). De fato, o diagnóstico de câncer de próstata localizado ocorre aos 66 anos de idade em média e o diagnóstico de câncer de próstata metastático dá-se em pacientes mais idosos, culminando com elevada mortalidade em maiores de 80 anos. Pacientes com câncer de próstata metastático apresentam sobrevida estimada entre 24 e 48 meses depois do diagnóstico (3). Metástases ósseas representam 90% do total de metástases e acarretam importante impacto na qualidade de vida, causando dor e aumentando o risco de fraturas e compressão de medula óssea.

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Adenocarcinoma de Próstata, elaboradas pelo Ministério da Saúde em 2016, opções terapêuticas para pacientes com câncer de próstata metastático englobam a terapia de privação hormonal (TPH) associada ao bloqueio hormonal cirúrgico (castração) (4). Embora a TPH apresente resultados iniciais satisfatórios, trata-se de uma medida paliativa (5). Em pacientes refratários a esses tratamentos e sintomáticos, as DDT recomendam quimioterapia paliativa com docetaxel associado à prednisona (4) - ainda não utilizada pelo caso em tela. Aos pacientes cuja doença progride em uso de docetaxel, as DDT do Adenocarcinoma de Próstata discorrem sobre alternativas terapêuticas (cabazitaxel associado a prednisona, mitoxantrona, cetocozazol, abiraterona, enzalutamida, bisfosfonatos e denosumabe) sem recomendações específicas.