

Nota Técnica 28107

Data de conclusão: 04/03/2021 10:13:04

Paciente

Idade: 73 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 28107

CID: C61 - Neoplasia maligna da próstata

Diagnóstico: Neoplasia maligna da próstata.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Exames de imagem, exames laboratoriais e 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 40mg, quatro comprimidos ao dia, via oral, contínuo, 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

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 (4cp)

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 não tratados previamente com quimioterapia, 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 auto-cuidados, mas sem aptidão para trabalho, ou confinados ao leito por mais da metade do tempo). 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, IC95% 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 estudo STRIVE incluiu 257 pacientes com câncer de próstata resistente à castração, metastático, com boa capacidade funcional (ECOG 0 e 1), sem uso de quimioterapia prévia e que apresentaram progressão bioquímica ou radiográfica da doença apesar da terapia de privação androgênica primária. Os pacientes foram randomizados para receber enzalutamida em uma dose de 160 mg uma vez ao dia (n= 128) + terapia de privação androgênica (TPA), ou bicalutamida em uma dose de 50 mg uma vez ao dia (n= 129) + TPA (9). O grupo tratado com enzalutamida apresentou uma maior mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) (16,5 vs. 5,5 meses; HR = 0,24, IC 95%: 0,17, 0,34; P<0,0001). Eventos adversos graves, eventos adversos de grau ≥ 3 e eventos adversos que resultaram em morte foram relatados em taxas semelhantes em ambos os grupos de tratamento. Entre os eventos adversos comuns foram relatados com maior frequência no grupo da enzalutamida (93% vs.89%).

A National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do governo britânico emitiu parecer desfavorável à incorporação da enzalutamida para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração, por não haver evidência clara de que essa

tecnologia prolongue a vida na doença pré-metastática. Entretanto, a terceira análise de sobrevida global ainda não havia sido publicada quando foi feito o parecer. Uma nova avaliação da tecnologia será feita em 2022(10).

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, semelhantes ao caso em tela, 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). É digno de nota que a enzalutamida, tecnologia pleiteada pelo autor, foi avaliada por países de alta renda, como os Estados Unidos e o Canadá, 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. Ademais, aguardam-se estudos mais consistentes que justifiquem a recomendação do seu uso.

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. \[Internet\]. \[citado 26 de dezembro de 2020\]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer](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 \[citado 26 de dezembro de 2020\]; Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/DDT_Adenocarcinomadeprostat_a_CP.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/DDT_Adenocarcinomadeprostat_a_CP.pdf)
5. [CONITEC. Abiraterona para câncer de próstata metastático resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia \[Internet\]. 2019 \[citado 26 de dezembro de 2020\]. Disponível em: https://www.conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/DDT_Abiraterona_para_cancer_de_prostata_metastatico_resistente_a_castracao_em_pacientes_com_uso_previo_de_quimioterapia_CP.pdf](#)

2020]. Disponível em:
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. [Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE trial. J Clin Oncol. 2016;34\(18\):2098-2106.](#)
10. [National Institute for Health and Care Excellence \(NICE\). Enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer. Technology appraisal guidance.](#)
11. [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Enzalutamide \(Xtandi\) for First Line Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer - Details \[Internet\]. 2020 \[citado 26 de dezembro de 2020\]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/xtandi-first-line-mcrpc-details>.](#)
12. [National Institute for Health and Care Excellence \(NICE\). Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen \[Internet\]. 2014 \[citado 26 de dezembro de 2020\]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta316>](#)
13. [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.](#)
14. [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 é um homem de 70 anos com diagnóstico de neoplasia

maligna de próstata em 2019, estágio IV, já com metástase óssea, massa linfonodal metastática retroperitoneal e mediastinal e PSA ao diagnóstico >8000 ng/mL. Foi submetido a tratamento com bloqueio hormonal central mais bisfosfonato com excelente resposta, controle da dor, regressão das lesões tumorais e do PSA até 46 ng/mL. Posteriormente, apresentou piora da dor e elevação rápida do PSA (maior que 500 ng/mL). Após início do tratamento com o medicamento pleiteado, recebido por doação, é informado regressão importante da dor e com boa tolerância.

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 apresentaram 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 [\(4\)](#) - sem registro de utilização pela parte autora. Aos pacientes cuja doença progride em uso de docetaxel, as DDT do Adenocarcinoma de Próstata discorrem sobre alternativas terapêuticas (cabazitaxel associado a prednisona, mitoxantrona, cetoonazol, abiraterona, enzalutamida, bisfosfonatos e denosumabe) sem recomendações específicas.