

Nota Técnica 3503

Data de conclusão: 20/05/2020 16:07:28

Paciente

Idade: 87 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/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 Porto Alegre

Tecnologia 3503

CID: -

Diagnóstico: Neoplasia maligna da próstata

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): recidiva bioquímica da doença (elevação do antígeno prostático específico ou PSA)

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: Quatro 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

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.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Enzalutamida

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

Marca Comercial: XTANDI

Apresentação: 40MG CAP MOLE BOLS AL BL AL PLAS TRANS X 120

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 8.953,04

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Enzalutamida

Dose Diária Recomendada: 160

Preço Máximo de Venda ao Governo: 8.953,04

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: CMED

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Enzalutamida

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A enzalutamida é um inibidor dos receptores celulares de andrógeno desenvolvida para uso em pacientes com câncer de próstata refratários a castração (ou bloqueio androgênico máximo)(3). Seu mecanismo de ação é reduzir a eficácia da translocação nuclear dos andrógenos, o que afeta a ligação ao DNA e o recrutamento de coativadores(4).

A indicação de enzalutamida posteriormente ao uso de abiraterona é controversa(5). Ambos medicamentos pertencem à classe de bloqueadores androgênicos, embora tenham mecanismo de ação diversos. Uma revisão sistemática publicada em dezembro de 2019 encontrou cinco estudos que avaliaram a sequência abiraterona-enzalutamida e enzalutamida-abiraterona. Apenas dois deles incluíram pacientes previamente tratados com quimioterapia, conforme caso em tela(6,7). Ambos são estudos retrospectivos, caso-controle, com pequeno número de pacientes e resultados inconsistentes. Encontramos ainda um outro estudo de coorte avaliando a eficácia do uso da enzalutamida depois do docetaxel e da abiraterona em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração(8). Um total de 34 pacientes foram acompanhados após o início do uso de enzalutamida e observou-se sobrevida livre de doença de 2,7 meses (IC 95% 1,4 - 4,0) e sobrevida global de 10,4 meses (IC 95% 9,0 - 11,7). Concluiu-se que a enzalutamida apresenta atividade modesta depois do uso de abiraterona.

Nessa linha, estudo de coorte retrospectivo envolvendo 260 pacientes e diferentes combinações de terceira e quarta linha de quimioterapia paliativa, verificou que independentemente da sequência utilizada a sobrevida livre de doença foi de 4 meses e uma sobrevida global de 11 meses(9). De fato, outros estudos, também com limitado número amostral, sem grupo controle e retrospectivos, encontraram resultados similares: modesta atividade da enzalutamida como terceira linha de quimioterapia paliativa(10,11). Conclui-se que, no momento, não há estudos com alto nível de evidência clínica que corroborem o uso de enzalutamida depois de abiraterona e docetaxel(11). Em concordância, tanto a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do governo canadense, quanto a National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do sistema de saúde britânico, não recomendam o uso da enzalutamida sequencial à abiraterona em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração previamente tratados com docetaxel.

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: O benefício da enzalutamida sequencial à abiraterona em pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração previamente tratados com quimioterapia é incerto, oriundos de estudos de baixa ou muito baixa qualidade metodológica e com tamanho de efeito modesto. Frente a incerteza de benefício, ponderações de custo-efetividade tornam-se fúteis. Entretanto, se naquelas situações onde o benefício da enzalutamida é claro (carcinoma de próstata metastático resistente à castração sem uso prévio de abiraterona) seu custo foi considerado excessivo em países de alta renda como o Canadá e Reino Unido, em uma situação em que o efeito, se presente, é modesto, certamente seu custo fica 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. [Nunzio CD, De Nunzio C, Lombardo R, Tema G, Voglino O, Sica A, et al. Adverse events related to abiraterone and enzalutamide treatment: analysis of the EudraVigilance database and meta-analysis of registrational phase III studies \[Internet\]. Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 2019. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41391-019-0182-x>](http://dx.doi.org/10.1038/s41391-019-0182-x)

2. [Logothetis CJ, Lin S-H. Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. Nat Rev Cancer. 2005 Jan;5\(1\):21–8.](http://dx.doi.org/10.1038/s41391-019-0182-x)

3. [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 Sep 27;367\(13\):1187–97.](http://dx.doi.org/10.1038/s41391-019-0182-x)

4. [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 \[Internet\]. Vol. 73, The Prostate. 2013. p. 1291–305. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pros.22674>](http://dx.doi.org/10.1002/pros.22674)

5. [Tran K, McCormack S. Androgen Receptor Targeted Agents for Castration Resistant Prostate Cancer: A Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness. Ottawa \(ON\): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019.](http://dx.doi.org/10.1002/pros.22674)

6. [Chung DY, Kang DH, Kim JW, Do Kyung K, Lee JY, Hong CH, et al. Comparison of Oncologic Outcomes between Two Alternative Sequences with Abiraterone Acetate and Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis \[Internet\]. Vol. 12, Cancers. 2019. p. 8. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12010008>](http://dx.doi.org/10.3390/cancers12010008)

7. [Maughan BL, Lubner B, Nadal R, Antonarakis ES. Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study. Prostate. 2017 Jan;77\(1\):33–40.](http://dx.doi.org/10.3390/cancers12010008)

8. [Davies RS, Smith C, Lester JF. Third-line Enzalutamide Following Docetaxel and Abiraterone in Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer. Anticancer Res. 2016 Apr;36\(4\):1799–803.](http://dx.doi.org/10.3390/cancers12010008)

9. [Caffo O, De Giorgi U, Fratino L, Alesini D, Zagonel V, Facchini G, et al. Clinical Outcomes of Castration-resistant Prostate Cancer Treatments Administered as Third or Fourth Line Following Failure of Docetaxel and Other Second-line Treatment: Results of an Italian Multicentre Study](http://dx.doi.org/10.3390/cancers12010008)

[Internet]. Vol. 68, European Urology. 2015. p. 147–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.014>

10. Brasso K, Thomsen FB, Schrader AJ, Schmid SC, Lorente D, Retz M, et al. Enzalutamide Antitumour Activity Against Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel and Abiraterone: A Multicentre Analysis. *Eur Urol*. 2015 Aug;68(2):317–24.
11. Lebdaï S, Basset V, Branchereau J, de La Taille A, Flamand V, Lebret T, et al. What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer? *World J Urol*. 2016 May;34(5):617–24.
12. August 2015 decisions news release [Internet]. Scottish Medicine Consortium. [cited 2020 Feb 20]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/about-us/latest-updates/august-2015-decisions-news-release/>
13. CADTH. Pan Canadian Drug Review. Enzalutamide (Xtandi) for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. 2013; Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_profund_enzalutamide_xtandi_mcrpc.pdf
14. CADTH. Enzalutamide (Xtandi) for Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer - Details. 2020; Available from: <https://cadth.ca/node/119307>
15. NICE. Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. 2014; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta316>
16. Pollard ME, Moskowitz AJ, Diefenbach MA, Hall SJ. Cost-effectiveness analysis of treatments for metastatic castration resistant prostate cancer. *Asian J Urol*. 2017 Jan;4(1):37–43.
17. 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 Dec;20(6):417–25.

NatJus Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Justificativa para a prescrição:

A parte autora apresenta documentos e laudo médico que informam tratar-se de um paciente de 84 anos com diagnóstico de neoplasia maligna de próstata metastática em 2015. Foi tratado com cirurgia (orquiectomia bilateral), radioterapia, quimioterapia (bicalutamida e docetaxel) e hormonioterapia (diétilstilbenol). Em 2017, apresentou recidiva bioquímica da doença (elevação do antígeno prostático específico ou PSA), quando foi solicitada enzalutamida pela primeira vez, que foi negada. Em maio de 2019, o paciente iniciou o uso de abiraterona, suspensa em novembro de 2019 por progressão da doença. No momento, o paciente apresenta metástases em ossos e linfonodos, configurando neoplasia maligna de próstata refratária à castração. Segundo relato da médica assistente, paciente apresenta boa capacidade funcional e não tem comorbidades relevantes.

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de próstata é o segundo câncer mais comum entre homens. Em 2020, estima-se que ocorrerão 65.840 novos casos 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 evoluirão para metástases à distância. Pacientes com câncer de próstata metastático apresentam uma elevada mortalidade com sobrevida de 24 a 48 meses

depois do diagnóstico(1). Metástases ósseas representam 90% do total de metástases e acarretam importante impacto em qualidade de vida ao causar dor e aumentar o risco de fraturas e compressão de medula óssea(2).

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, divulgadas pelo Ministério da Saúde em 2016, opções terapêuticas para pacientes com câncer de próstata metastático englobam a hormonioterapia medicamentosa associada ao bloqueio hormonal cirúrgico. Em pacientes refratários a esses tratamentos e sintomáticos, as diretrizes brasileiras recomendam quimioterapia paliativa com docetaxel associado à prednisona.