

Nota Técnica 72345

Data de conclusão: 12/04/2022 16:33:36

Paciente

Idade: 66 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: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Substituto da 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 72345

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: VO

Posologia: enzalutamida 40mg, tomar 4 cp ao dia até progressão da doença ou toxicidade.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

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 (docetaxel, mitoxantrona) 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? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ENZALUTAMIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 9.624,22

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ENZALUTAMIDA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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%).

Podemos destacar no estudo acima que o grupo comparador foi placebo e não diretamente com as opções de quimioterapia disponíveis para o tratamento de primeira linha de câncer de próstata metastático resistente à castração, como por exemplo docetaxel.

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%). (21)

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho de sobrevida global de cerca de 2 meses em relação a tratamento com placebo.

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

Conclusão

Tecnologia: ENZALUTAMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existem apenas estudos comparados à placebo demonstrando ganho de sobrevida global pequena magnitude com o uso de enzalutamida no cenário de primeira linha paliativa em pacientes com neoplasia de próstata metastáticos resistentes à castração. Nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas para câncer de próstata é recomendado, 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). Cabe considerar que o medicamento apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. Nessa linha, a enzalutamida 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.

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 4 de setembro de 2020]; Disponível em: 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 \[citado 4 de setembro de 2020\]. 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-naïve 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 First Line Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer - Details [Internet]. 2020 [citado 4 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/xtandi-first-line-mcrpc-details>.
 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 4 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta316>
 19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Enzalutamide for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated [Internet]. 2016 [citado 4 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA377>
 19. 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.
 20. 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.

21. 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.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo a documentação médica anexa, a parte autora se encontra acometida pela patologia Adenocarcinoma de Próstata G7 (3+4) – cT4 Alto Risco, em 2017 (CID C61), tendo realizado o uso de Ciproterona como tratamento. Como comorbidade, paciente apresenta hipertensão arterial sistêmica. Em Junho de 2019 apresentou recidiva óssea e aumento de PSA, quando realizou tratamento com docetaxel, ácido zoledrônico e leuprorrelina até Janeiro de 2020. Manteve tratamento com leuprorrelina e ácido zoledrônico até progressão de PSA (0,24 para 2). Em cintilografia óssea anexada datada de Setembro de 2021 paciente com doença óssea metastática porém sem progressão comparada a cintilografia óssea realizada em 2019. Solicita Enzalutamida como primeira linha de tratamento para paciente com neoplasia de próstata metastática resistente à castração não refratária a docetaxel (último ciclo a quase dois anos e em cenário sensível à castração).

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de próstata é o mais comum entre homens [\(1\)](#). 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 [\(4\)](#). Aos pacientes cuja doença progride em uso de docetaxel, as DDT do Adenocarcinoma de Próstata discorrem sobre alternativas terapêuticas (cabazitaxel associado a prednisona, mitoxantrona, cetozonazol, abiraterona, enzalutamida, bisfosfonatos e denosumabe) sem recomendações específicas.