

Nota Técnica 83256

Data de conclusão: 05/07/2022 16:51:02

Paciente

Idade: 75 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Cruzeiro do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Lajeado

Tecnologia 83256

CID: C61 - Neoplasia maligna da próstata

Diagnóstico: Neoplasia maligna da próstata

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo de exames laboratoriais e de imagem 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: VO

Posologia: enzalutamida 40 mg tomar 4 comprimidos via oral por dia

Uso contínuo? -

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: tratamento de suporte (4,[5](#)).

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: -

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) (7). 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 (8).

Um ensaio clínico de fase III avaliou o uso de enzalutamida em pacientes com neoplasia de próstata resistente à castração com metástases e sem uso de quimioterapia prévia (9). Foram incluídos 1.717 pacientes para receber enzalutamida (na dose de 160 mg) ou placebo uma vez ao dia. Os desfechos primários foram a sobrevida livre de progressão radiográfica e a sobrevida global. O estudo foi interrompido após uma análise interina planejada, conduzida quando 540 mortes foram relatadas, por mostrar benefício do tratamento ativo. A taxa de sobrevida livre de progressão radiográfica em 12 meses foi de 65% entre os pacientes tratados com enzalutamida, em comparação com 14% entre os pacientes que receberam placebo (RR 0,19; IC95% 0,15 a 0,23; $P<0,001$). Um total de 626 pacientes (72%) no grupo da enzalutamida, em comparação com 532 pacientes (63%) no grupo do placebo, estavam vivos na data de corte dos dados (RR 0,71; IC95% 0,60 a 0,84; $P<0,001$). Fadiga e hipertensão foram os eventos adversos clinicamente relevantes mais comuns associados ao tratamento com enzalutamida.

O uso de enzalutamida para o manejo de câncer de próstata resistente à castração em pacientes previamente tratados com docetaxel foi avaliado por Scher e colaboradores (2012) em ensaio clínico denominado A Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Investigational Drug MDV3100 (AFFIRM) (7). Este ensaio clínico randomizado, de fase III, duplo cego, controlado por placebo, incluiu 1.199 homens (ECOG 0-2) com diagnóstico de câncer de próstata resistente à castração após quimioterapia. Os participantes foram randomizados (2:1) em dois grupos: enzalutamida 160 mg por dia ($n=800$) e placebo ($n=399$). O desfecho primário foi a sobrevida global. A enzalutamida prolongou sobrevida global quando comparada a placebo (18,4 meses vs. 13,6 meses; HR 0,63; IC95% 0,53 a 0,75; $P<0,001$). O grupo manejado com enzalutamida apresentou mais frequentemente fadiga (34% vs. 29%), diarreia (21% vs. 18%) e ondas de calor (20% vs. 10%) do que o grupo em uso de placebo. Em análise subsequente dos dados do estudo AFFIRM, constatou-se que a enzalutamida melhora qualidade de vida ($P<0,0001$) e reduz severidade da dor ($P<0,0001$) (10), sempre em comparação com o placebo.

Não existem ensaios clínicos randomizados comparando a enzalutamida com a abiraterona (medicamento disponível no SUS). Uma revisão sistemática de 14 estudos de coorte (3.469 pacientes com neoplasia de próstata metastática) foi publicada em 2021 (11). Cinco destes estudos avaliaram a resposta do PSA ao tratamento e os resultados agrupados mostraram que a resposta do PSA foi maior para pacientes que receberam enzalutamida do que abiraterona (OR 0,47; IC 95% 0,29 a 0,77; $P=0,003$). Apesar disso, os estudos que avaliaram os desfechos clínicos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão não observaram diferença entre os dois fármacos. Estes resultados não foram sumarizados por limitação dos dados disponíveis nos estudos incluídos. Em relação aos efeitos adversos, mais uma vez não foram observadas diferenças entre os dois medicamentos.

A indicação de enzalutamida posteriormente ao uso de abiraterona (como no caso em tela) é

controversa. Ambos medicamentos pertencem à classe de bloqueadores androgênicos, embora tenham mecanismos de ação diversos. Uma revisão sistemática publicada em dezembro de 2019 encontrou cinco estudos que avaliaram a sequência abiraterona-enzalutamida e enzalutamida-abiraterona (12). O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão, e o desfecho secundário foi sobrevida global. Cinco estudos (n=553) foram incluídos, todos eles retrospectivos. Como conclusão, os autores relataram que o uso da sequência abiraterona-enzalutamida apresentou resultados oncológicos melhores do que o contrário, porém reconheceram que o nível de evidência é baixo, em função das limitações dos estudos incluídos. Uma segunda revisão sistemática, de 2021, chegou a resultados semelhantes (13).

Ensaio clínico de fase 2, aberto, que avaliou (além da melhor sequência de tratamento como as revisões sistemáticas citadas acima) a eficácia de uma segunda linha de tratamento (14). Foram incluídos 202 pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração e ECOG menor ou igual a 2. Os pacientes foram randomizados para receber abiraterona com prednisona até a progressão de PSA seguido de cruzamento para enzalutamida (grupo A), ou a sequência oposta (grupo B). O tratamento não foi mascarado para os investigadores ou participantes. Os desfechos primários foram o tempo para a segunda progressão do PSA e a resposta do PSA ($\geq 30\%$ de declínio da linha de base) na terapia de segunda linha, analisados por intenção de tratar em todos os pacientes designados aleatoriamente e em pacientes que cruzaram, respectivamente. No momento do corte de dados, 73 (72%) pacientes do grupo A e 75 (74%) pacientes do grupo B haviam feito a transição. O tempo para a segunda progressão do PSA foi maior no grupo A do que no grupo B: mediana 19,3 meses (IC95% 16,0 a 30,5) vs. 15,2 meses (IC95% 11,9 a 19,8 meses); taxa de risco 0,66 (IC95% 0,45 a 0,97; $P=0,036$). As respostas do PSA à terapia de segunda linha foram observadas em 26 (36%) de 73 pacientes para enzalutamida e três (4%) de 75 para abiraterona ($P<0,0001$).

A enzalutamida é produzida e comercializada pela empresa Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos LTDA sob o nome comercial Xtandi® na forma farmacêutica de cápsulas 40 mg vendidas em caixas de 40 ou de 120 cápsulas. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA realizada em março de 2022 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima.

Não foram identificadas análises de custo-efetividade para o cenário nacional. A Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ou CADTH) recomendou o financiamento de enzalutamida para o manejo de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração que progrediram com quimioterapia à base de docetaxel (15). Condiçãoou-se, contudo, o financiamento de enzalutamida a adequação de custo-efetividade para nível aceitável. De forma similar, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do governo britânico, também apresentou parecer favorável à incorporação mediante “desconto confidencial” que equiparava o preço da enzalutamida à abiraterona (16).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: no contexto da parte autora, aumento da taxa de resposta medida por PSA.

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

Conclusão

Tecnologia: ENZALUTAMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência (proveniente de um ensaio clínico de fase 2, aberto) de o tratamento com enzalutamida, em pacientes com doença avançada e resistente à castração e com progressão após tratamento com abiraterona leva a taxa de resposta de cerca de 30% (medida pelo não aumento do PSA). Não há dados de impacto deste tratamento sobre desfechos clínicos (sobrevida global, por exemplo).

Além disso, 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 o Canadá e a Inglaterra, que consideraram seu custo excessivo e somente autorizaram a incorporação ao sistema mediante redução de preço. 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](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](#)
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](#)
6. [Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS \(CONITEC\). Síntese de Evidências: Enzalutamida para o tratamento de adenocarcinoma de próstata \[Internet\]. 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2017/SE_047_Enzalutamida_AdenocarcinomaProstata_047.pdf](#)
7. [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.](#)

8. [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.](#)
9. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014 Jul 31;371(5):424-33.
10. [Fizazi K, Scher H, Miller K. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial \(vol 15, pg 1147, 2014\). LANCET Oncol. 2014;15\(11\):E475–E475.](#)
11. Wang X, Yang H, Hu X, Wang W, Yu X, Wang S, Zhang X, Liu L. Comparing the clinical efficacy and safety of abiraterone and enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. J Oncol Pharm Pract. 2021 Apr;27(3):614-622.
12. 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.
13. Cassinello J, Domínguez-Lubillo T, Gómez-Barrera M, Hernando T, Parra R, Asensio I, Casado MA, Moreno P. Optimal treatment sequencing of abiraterone acetate plus prednisone and enzalutamide in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2021 Feb;93:102152.
14. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, Zulfiqar M, Sunderland K, Azad AA, Kollmannsberger CK, Eigl BJ, Noonan K, Wadhwa D, Attwell A, Keith B, Ellard SL, Le L, Gleave ME, Wyatt AW, Chi KN. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. Lancet Oncol. 2019 Dec;20(12):1730-1739.
15. [Pan Canadian Drug Review. Enzalutamide \(Xtandi\) for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer \[Internet\]. 2013 \[citado 14 de fevereiro de 2020\]. Disponível em: \[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_profund_enzalutamide_xtandi_mcrpc.pdf\]\(https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_profund_enzalutamide_xtandi_mcrpc.pdf\)](#)
16. [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>](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico oncologista (Evento 1, LAUDO14, Página 1), o caso em tela, com 73 anos de idade, possui diagnóstico de neoplasia maligna de próstata em estágio avançado (metástase óssea). Foi previamente submetido à hormonioterapia (goserelina, bicalutamida, orquiectomia, entre outros) e a tratamento quimioterápico (docetaxel e abiraterona, obtida por meio judicial). Laudo recente, de março de 2022, ratifica as informações e informa tratar-se de paciente com boa reserva funcional (Evento 14, LAUDO2, Página 1). Nesse contexto, pleiteia tratamento quimioterápico com enzalutamida. 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 já apresentam metástases à distância no momento do diagnóstico [\(2\)](#). 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 discorrem sobre alternativas terapêuticas (cabazitaxel associado a prednisona, mitoxantrona, cetozonazol, abiraterona, enzalutamida, bisfosfonatos e denosumabe) sem recomendações específicas. Publicado em junho de 2019, o relatório de recomendação "Abiraterona para câncer de próstata metastático resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia", da CONITEC, recomendou a incorporação ao SUS da abiraterona para uso em pacientes com adenocarcinoma de próstata metastático resistente à castração, que receberam terapia antineoplásica prévia com docetaxel conforme o modelo da Assistência Oncológica no SUS [\(5\)](#).