

Nota Técnica 88986

Data de conclusão: 08/08/2022 17:06:22

Paciente

Idade: 70 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Canoas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 88986

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 40 mg, tomar 4 comprimidos ao dia, de forma contínua e ininterrupta

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? Sim

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: ENZALUTAMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para pacientes que não respondem a TPH pode ser realizada quimioterapia paliativa com docetaxel associado á prednisolona (4). Ademais, é digno de nota que, em parecer recente, a CONITEC posicionou-se de forma favorável à incorporação do fármaco abiraterona, cujo mecanismo de ação possui semelhanças com a enzalutamida (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: -

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) (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).

O uso de enzalutamida em pacientes com neoplasia de próstata resistente à castração e sem metástases foi avaliado em um ensaio clínico clínico randomizado, de fase III, que avaliou 1.401 pacientes (9). Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber enzalutamida (na dose de 160 mg) ou placebo uma vez ao dia. O desfecho primário foi a sobrevida livre de metástases (definida como o tempo desde a randomização até a progressão radiográfica ou como o tempo até a morte sem progressão radiográfica). Os pacientes apresentavam tempo médio de duplicação do PSA, 3,7 meses. Ao final do acompanhamento, um total de 219 de 933 pacientes (23%) no grupo da enzalutamida teve metástase ou morreu, em comparação com 228 de 468 (49%) no grupo de placebo. A sobrevida livre de metástases mediana foi de 36,6 meses no grupo da enzalutamida versus 14,7 meses no grupo do placebo (RR 0,29; IC95% 0,24 a 0,35; $P < 0,001$). O tempo para o primeiro uso de uma terapia antineoplásica subsequente foi maior com tratamento com enzalutamida do que com placebo (39,6 vs. 17,7 meses; RR 0,21; $P < 0,001$; tal terapia foi usada em 15% vs. 48% dos pacientes), como foi o tempo para a progressão do PSA (37,2 vs. 3,9 meses; RR 0,07; $P < 0,001$; progressão ocorreu em 22% vs. 69% dos pacientes). Na primeira análise interina não houve diferença na sobrevida global: 103 pacientes (11%) que receberam enzalutamida e 62 (13%) que receberam placebo morreram. Eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 31% dos pacientes que receberam enzalutamida, em comparação com 23% dos que receberam placebo.

Um segundo ensaio clínico de fase III avaliou o uso de enzalutamida em pacientes com neoplasia de próstata resistente à castração, porém dessa vez com metástases e sem uso de quimioterapia prévia (10). 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) [\(11\)](#), 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 [\(12\)](#). 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 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 maio de 2021 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima.

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 [\(14\)](#). 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 [\(15\)](#).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de metástases em cerca de 12 meses, em comparação com placebo.

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

Conclusão

Tecnologia: ENZALUTAMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que a enzalutamida prolonga a sobrevida livre de metástases em cerca de 12 meses, em comparação com placebo. Contudo, 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. 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, Para o caso em tela, há alternativa disponível pelo SUS e recomendada nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), cujo benefício clínico foi evidenciado em ensaios clínicos de elevado grau de evidência (13–16). Além de eficácia comprovada, a alternativa disponível no SUS mostrou-se custo-efetiva e adequada à realidade brasileira (17).

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_Adenocarcinomadepróstata_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. 2012;367(13):1187–97.

8. Guerrero J, Alfaro IE, Gómez F, Protter AA, Bernal 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. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, Ivashchenko P, Demirhan E, Modelska K, Phung D, Krivoshik A, Sternberg CN. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2465–2474.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

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. [Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol. 2016;17\(2\):243–56.](#)
15. [Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2015;373\(8\):737–46.](#)
16. [Gravis G, Boher J-M, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen deprivation therapy \(ADT\) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. Eur Urol. 2016;70\(2\):256–62.](#)
17. [Tan PS, Simko S, Barreto CMN, Gutierrez B de S, Giglio A del. Análise de custo-efetividade da adição de abiraterona ou quimioterapia ao tratamento do câncer de próstata metastático hormônio-sensível. Einstein São Paulo. 2019;17\(2\).](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portador de neoplasia maligna de próstata, com diagnóstico em fevereiro de 2014. Foi inicialmente tratado com cirurgia (prostatectomia radical). Em 2016, foi diagnosticada recidiva do tumor, sendo tratado então com radioterapia até o início de 2017. Além disso, vinha também fazendo bloqueio hormonal com o medicamento leuprorrelina desde 2016. Esta terapia foi então trocada para o uso do chamado bloqueio hormonal total (BAT), com os medicamentos goserrelina e bicalutamida, em julho de 2020. Apesar disso, o paciente apresentou níveis séricos progressivamente maiores do antígeno prostático específico (PSA) que é o marcador do tecido prostático, demonstrando com isso progressão da doença e falha ao BAT. Neste contexto é pleiteado o tratamento 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 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. 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 [\(5\)](#).