Nota Técnica 318483

Data de conclusão: 28/02/2025 01:26:11

Paciente

Idade: 75 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Glorinha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 318483

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 160 mg via oral ao 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 (5,7).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ENZALUTAMIDA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

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: O funcionamento da enzalutamida baseia-se no bloqueio do receptor de andrógeno, uma proteína presente nas células da próstata que desempenha um papel crucial no crescimento e na sobrevivência do câncer de próstata. Os andrógenos, como a testosterona, se ligam ao receptor de andrógeno e estimulam o crescimento das células cancerígenas da próstata (8). A enzalutamida age competindo com os andrógenos pela ligação ao receptor de andrógeno, bloqueando sua ativação. Isso impede que os sinais de crescimento sejam transmitidos às células cancerígenas, reduzindo a sua proliferação. Além disso, a enzalutamida também interfere na translocação nuclear do receptor de andrógeno, o que diminui ainda mais sua atividade (9).
A indicação de enzalutamida posteriormente ao uso de abiraterona 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 (10). O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão (SLP), e o desfecho secundário foi SG. 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 (11).
Ensaio clínico de fase 2, aberto, 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 (?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).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
ENZALUTAMIDA	40 MG CAP MOLE12 CT ENVOL BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 120		R$ 14.904.30	R$ 178.851,60

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da

aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
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 2024 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 (12). Essa avaliação não considerou o tratamento após abiraterona. Condicionou-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 ao da abiraterona (13). Essa agência também não avaliou o uso da enzalutamida após o tratamento com abiraterona.
No PBAC (Austrália) não foram identificadas recomendações para o uso de abiraterona ou darolutamida para pacientes com CPSCm, ao passo que enzalutamida e apalutamida estão recomendadas mediante acordo de acesso ao paciente (15).
Os membros do comitê de medicamentos, presentes na 128ª Reunião da Conitec realizada no dia 11 de abril de 2024, deliberaram por unanimidade que fosse disponibilizado em consulta pública para Relatório sobre o uso de Abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida para tratamento de indivíduos com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm), com recomendação preliminar desfavorável à incorporação dos medicamentos enzalutamida, darolutamida e apalutamida para tratamento de pacientes com CPSCm devido às razões de custo-efetividade desfavoráveis e impacto orçamentários elevados. Os membros também deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da abiraterona e da abiraterona associada ao docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de próstata sensível à castração metastático (CPSCm), tendo em vista os benefícios clínicos e a relação de custo-efetividade favoráveis apresentados (16).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: sem evidências para avaliar benefício do uso de enzalutamida visto que não foi comparada com grupo controle.

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

Conclusão

Tecnologia: ENZALUTAMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência de que o tratamento com enzalutamida, em pacientes com doença avançada e resistente à castração, leva a um aumento na sobrevida livre de progressão radiográfica. No entanto, não existe evidência de benefício do uso de enzalutamida após o uso de abiraterona para desfechos clínicos de interesse, tais como sobrevida global ou sobrevida livre de progressão. Ou seja, a literatura não aponta benefício no uso sequencial desses fármacos.
Adicionalmente, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas apenas após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença com ruim prognóstico. No entanto, frente a ausência de evidências para o uso desse tratamento em regime sequencial (após abiraterona), seu modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à ausência de avaliação definitiva pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

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. Wright JL. Prostate cancer in older males [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/prostate-cancer-in-older-males
3. Haese A, Becker C, Noldus J, Graefen M, Huland E, Huland H, et al. Human glandular kallikrein 2: a potential serum marker for predicting the organ confined versus non-organ confined growth of prostate cancer. J Urol. maio de 2000;163(5):1491–7.
4. 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.
5. 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
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. 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].

Disponívelem:http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Abiraterona_Adenocarcinoma_464_2019.pdf
8. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367(13):1187–97.
9. 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.
10. Chung DY, Kang DH, Kim JW, Kim DK, 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. Cancers. 2020;12(1):8.
11. Cassinello J, Domínguez-Lubillo T, Gómez-Barrera M, Hernando T, Parra R, Asensio I, et al. 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. fevereiro de 2021;93:102152.
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Enzalutamide (Xtandi) for Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer - Details [Internet]. 2020 [citado 14 de fevereiro de 2020]. Disponível em: https://cadth.ca/node/119307
13. 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
14. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, et al. 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. dezembro de 2019;20(12):1730–9.
15. PBAC. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. ENZALUTAMIDE. https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/enzalutamide-xtandi-PSD-March-2023
16. CONITEC. Abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida para o tratamento de indivíduos com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSCm). Relatório Preliminar [Internet]. 2024 [citado 30 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-abiraterona-apalutamida-darolutamida-e-enzalutamida-para-o-tratamento-de-individuos-com-cancer-de-prostata-sensivel-a-castracao-e-metastatico-cpscm

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O autor é portador de câncer de próstata, com diagnóstico em 2018. Conforme laudo médico de 7 de março de 2024, houve prescrição de abiraterona entre 2020 a 2022, após falha no tratamento de privação androgênica isolada com leuprorrelina. Em seguida apresentou progressão bioquímica e óssea e foi indicado tratamento com docetaxel, o qual fez uso entre maio e setembro de 2023, apresentando efeitos colaterais/toxicidade associada ao tratamento, como anemia e fadiga. Nessa situação pleiteia tratamento paliativo 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 evoluirão para metástases à distância. No entanto, muitos tumores clinicamente classificados como localizados não o são de fato, levando a indicações terapêuticas curativas não efetivas (2,3). O diagnóstico de câncer de próstata localizado ocorre em média aos 66 anos de idade 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 (4).

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, publicadas pelo Ministério da Saúde em maio de 2016 (5), orientam o tratamento da doença. Para pacientes com doença localizada, as opções terapêuticas disponíveis atualmente variam conforme a agressividade do tumor e as características do paciente, e incluem desde observação ou vigilância ativa até condutas invasivas (como a prostatectomia radical) ou radioterapia nos pacientes com tumores de comportamento mais agressivo.

O câncer de próstata avançado (tumores que apresentam recorrência após tratamento primário curativo, ou tumores que se apresentam metastáticos desde o seu diagnóstico) tem seu tratamento inicial baseado na castração cirúrgica ou medicamentosa. Os objetivos do tratamento da neoplasia prostática avançada visam não somente prolongar a vida do doente mas também prevenir e postergar os sintomas associados à progressão da doença, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo a morbidade do tratamento. Em pacientes refratários a esses tratamentos e sintomáticos, as diretrizes brasileiras recomendam quimioterapia paliativa com docetaxel associado à prednisona. Aos pacientes cuja doença progride em uso de docetaxel, as diretrizes discorrem sobre alternativas terapêuticas (cabazitaxel associado a prednisona, mitoxantrona, cetoconazol, abiraterona, enzalutamida, bisfosfonatos e denosumabe) sem recomendações específicas (5).