Nota Técnica 349534

Data de conclusão: 19/05/2025 12:07:37

Paciente

Idade: 67 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: Justiça Federal

Vara/Serventia: 10ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 349534

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 - Uso contínuo. Tomar 4 comprimidos por dia todos os dias.

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.

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).
O uso de enzalutamida para o tratamento 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) (8). Este ensaio clínico randomizado, de fase 3, 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 sobrevida global (SG). A enzalutamida prolongou a SG quando comparada a placebo [18,4 meses vs. 13,6 meses; Hazard Ratio (HR) de 0,63; IC95% de 0,53 a 0,75; P<0,001]. O grupo tratado 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.
Ensaio clínico de fase 2, aberto, avaliou a eficácia de uma segunda linha de tratamento (11) para pacientes com câncer de próstata resistentes à castração. Para essa situação dois tratamentos são possíveis: abiraterona e enzalutamida. 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).Cabe ressaltar que o tratamento com abiraterona após o uso de quimioterapia com docetaxel já foi avaliado pela CONITEC com parecer favorável.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
ENZALUTAMIDA	40 MG CAP MOLE12 CT ENVOL BL AL PLAS PVC/PCTFE		R$ 11.695,40	R$ 140.344,80

* 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 julho de 2024 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima.
Para a realidade brasileira, a Conitec publicou recentemente um relatório preliminar de avaliação de incorporação da enzalutamida para tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração com uso prévio de quimioterapia. Neste relatório, foi conduzida análise de sobrevida particionada (PartSA) com horizonte temporal de 10 anos, comparando enzalutamida com abiraterona ou placebo. Nesta população e comparações, enzalutamida não foi considerada custo-efetiva (R$1.403.451/anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) ganho e R$706.814/anos de vida (AV) ganho comparado à abiraterona; R$513.801/QALY ganho e R$297.232/AV ganho comparado ao placebo). Nesse contexto, na 128ª reunião ordinária, realizada no dia 11 de abril de 2024, houve recomendação preliminar de que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação devido à razão de custo-efetividade incremental acima do limiar de disposição a pagar e impacto orçamentário incremental elevado (12).
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 (13). 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 (14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida global em relação ao tratamento com placebo, porém sem comparação direta com o tratamento com abiraterona.

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 global quando comparado com placebo. A população incluída nesse estudo, no entanto, não havia sido exposta previamente à abiraterona, como é o caso da parte autora. Dessa forma, o real benefício associado ao uso desse tratamento para a situação clínica atual é restrito a estudo com limitações metodológicas (fase 2, aberto, desfechos substitutos).
Além disso, cabem considerações de custo e custo-efetividade. 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. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

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. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. maio de 2021;71(3):209–49.
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]. Disponível em: 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. 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. 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.
12. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida para o tratamento de indivíduos com câncer de próstata resistente à castração (CPRC) não metastático e metastático em pacientes virgens de tratamento e metastático em pacientes com uso prévio de quimioterapia: recomendação preliminar. [Internet]. 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-resistente-a-castracao-cprc-nao-metastatico-e-metastatico-em-pacientes-virgens-de-tratamento-e-metastatico-em-pacientes-com-uso
13. 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
14. 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

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo médico, a parte autora possui diagnóstico de câncer de próstata desde março de 2014 (Evento 1, ATESTMED6, Página 1). Na época, foi submetido a tratamento com radioterapia e bloqueio hormonal. Em 2017, na vigência de bloqueio hormonal, verificou-se recidiva bioquímica da doença. Foi, então, tratado com bicalutamida, sem remissão da doença, e com orquiectomia bilateral. Entre 2019 e 2020, realizou tratamento com abiraterona. Em 2023, houve nova recidiva da doença, com presença de metástases ósseas. Foi, então, tratado com docetaxel e capivasertibe. Em maio de 2024, ocorreu progressão hepática e óssea da doença. Está em tratamento com ácido zoledrônico e pleiteia em processo 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 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).