



NOTA TÉCNICA Nº 133

Solicitante: Juiz (a) Dr Nadia Maria Frota Pereira

Número do processo: 0135098-82.2018.8.06.0001

Data: 27/07/2018

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	
1. Considerações teóricas-----	
2. Eficácia do medicamento e evidências científicas-----	
3. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	
4. Sobre o registro na ANVISA -----	
5. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	
7. Custo da medicação-----	
8. Esclarecimentos -----	
9. Conclusões-----	
10. Referências-----	



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de pedido de reavaliação a respeito do uso do medicamento acetato de abiraterona no tratamento do câncer de próstata resistente à castração. A parte interessada é representada por paciente do sexo masculino, 67 anos, portador de câncer de próstata com metástase óssea diagnosticado em maio de 2015, tratado com bloqueio androgênico e quimioterapia. O relatório médico descreve que o paciente encontra-se sintomático e tem escala funcional ECOG 2. Com o objetivo de dar respostas às perguntas formuladas, faz-se necessário esclarecer preliminarmente algumas questões de natureza conceitual, técnica e científica.

Medicamentos solicitados: Enzalutamida

1) Considerações teóricas

Por sua predominância (mais de 95% dos casos), o adenocarcinoma de próstata representa um problema de saúde pública, é o tumor mais frequente no sexo masculino.

Sua incidência encontra-se em forte elevação devido ao efeito combinado do envelhecimento da população, da melhoria da sensibilidade das técnicas diagnósticas e da difusão do uso da medida sérica do antígeno prostático específico (PSA). Paralelamente, observa-se uma diminuição de sua taxa de mortalidade devido à melhoria da eficácia dos tratamentos. A taxa de crescimento tumoral dessa neoplasia varia de muito lenta a moderadamente rápida, e, dessa forma, alguns pacientes podem ter sobrevida prolongada mesmo após desenvolverem metástases à distância. Como a idade média em que ocorre o diagnóstico é de 68 anos, muitos



pacientes, especialmente aqueles com doença localizada, provavelmente morrerão por outras causas.

Como pacientes com câncer de próstata recebem terapia hormonal mais precocemente durante o curso da doença (frequentemente para doença não metastática), eles podem desenvolver doença resistente a castração (baseada em progressão sérica) com doença não metastática ou metastática e assintomática.

Câncer de próstata resistente à castração é caracterizado por:

- a) Testosterona sérica de castração <50 ng / dL ou $1,7$ nmol / L mais qualquer um;
 - a. Progressão bioquímica em três medidas consecutivas do PSA em paciente com níveis de testosterona de castração (abaixo de 50 ng/ml ou $1,7$ nmol/L), com um PSA acima de 2 ng/mL, ou
 - b. Progressão radiológica da doença num paciente com níveis de testosterona de castração, progressão essa definida pelo aparecimento de duas ou mais lesões ósseas na cintilografia ou aumento de lesões de tecidos moles usando-se o método Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) de avaliação.

Foi nesse contexto que a droga chamada abiraterona surgiu e vem tomando papel de destaque no tratamento do câncer de próstata metastático resistentes à castração. Ela age através da inibição seletiva e irreversível da enzima CYP17, responsável pela síntese de androgênios na suprarrenal e no interior do tumor a partir do precursor pregnolona. A dose recomendada é de 1000 mg dose única diária (4 comprimidos de 250 mg), 1 hora antes ou 2 horas após a refeição.

2) Eficácia do medicamento e evidências científicas



Na Portaria nº 498, de 11 de Maio 2016, que fala sobre a Diretriz Brasileira para Câncer de Próstata, há a referência ao uso da abiraterona. Ela descreve que o uso da quimioterapia do câncer de próstata originalmente se restringia ao tratamento da doença metastática avançada, refratária à hormonioterapia, e seu início normalmente está indicado quando tais pacientes tornam-se sintomáticos, ressaltando-se que, quando indicada a quimioterapia, a hormonioterapia não deve ser suspensa

Um Ensaio Clínico Randomizado de fase III foi publicado, utilizando a abiraterona, medicamento que possui um efeito de inibir a produção de testosterona nos testículos, nas adrenais e nas próprias células neoplásicas prostáticas. Pacientes com resistência androgênica, e que já foram tratados com algum esquema de quimioterapia (incluindo o docetaxel), foram selecionados para o estudo. **A abiraterona, associada à prednisona, foi comparada com placebo e prednisona, e demonstrou uma sobrevida média de 14,8 meses entre os 797 pacientes que receberam a abiraterona, enquanto o grupo placebo, composto por 398 pacientes, teve sobrevida média de 10,9 meses.** Os desfechos secundários (tempo de progressão do PSA, sobrevida livre de progressão e número de pacientes que apresentaram redução do PSA após o tratamento) também foram a favor da abiraterona. O uso da abiraterona também mostrou benefícios em pacientes que apresentam neoplasia prostática resistente à castração e que ainda não receberam quimioterapia, conforme estudos mais recentemente publicados. Esse benefício se manifestou pelo atraso na progressão das lesões ósseas, aumento do tempo livre de quimioterapia, com uma melhora da sobrevida mediana global de 34,7 meses para os pacientes que foram tratados com abiraterona, contra 30,3 meses para os pacientes que receberam placebo mais prednisona. Tais resultados, porém, devem ser submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade. Para pacientes assintomáticos, a quimioterapia é experimental, restrita a ensaios clínicos.



Quando comparada ao cetozonazol, em pacientes com doença metastática refratários ao docetaxel, a abiraterona demonstrou melhores resultados na resposta do PSA e sobrevida livre de progressão radiológica e bioquímica, entretanto a sobrevida global não foi estatisticamente maior. Além disso, a abiraterona demonstrou menos eventos adversos que o cetozonazol.

Há também a recomendação que os pacientes que progridem após tratamento com docetaxel, utilizem uma segunda linha de tratamento com o cabazitaxel com prednisona. Essa proposta foi avaliada em um estudo envolvendo 755 pacientes, que foram randomizados entre os grupos cabazitaxel mais prednisona e mitoxantrona mais prednisona (foi utilizada a mitoxantrona, pois esta resulta em algum benefício nesse tipo de pacientes). Os pacientes do grupo cabazitaxel apresentaram um aumento da sobrevida global de 15,1 meses contra 12,7 meses no grupo mitoxantrona ($p < 0,0001$).

Outra opção terapêutica proposta pela portaria é a utilização do cetozonazol, porém trata-se de uma terapia menos eficaz. O cetozonazol interfere na síntese de esteroides pela adrenal e de testosterona pelas células de Leydig, levando a uma queda abrupta dos níveis de testosterona, mas rapidamente reversível, o que traz a necessidade de doses altas (400 mg de 8-8 horas) desse medicamento para obter-se o efeito desejado de castração hormonal. O cetozonazol é disponibilizado pelo SUS, porém deve ser prescrito em altas doses acarretando mais efeitos colaterais.

A quarta opção terapêutica proposta na portaria é a enzalutamida, um antagonista do receptor androgênico que demonstrou superioridade relativamente ao placebo, quando utilizada em casos de câncer de próstata resistente à castração, em pacientes que já haviam utilizado docetaxel, de acordo com o ensaio clínico A Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Investigational Drug MDV3100 (AFFIRM). Com um seguimento mediano de 14,4 meses, os pacientes que utilizaram o medicamento tiveram sobrevida mediana de 18,4 meses contra 13,6 meses no grupo placebo (123). O uso da



enzalutamida também mostrou um benefício na sobrevida livre de progressão radiológica, atraso no início da radioterapia e na sobrevida global (redução de 29% no risco de morte) em pacientes resistentes à castração, que receberam o tratamento antes da quimioterapia.

Não são descritos estudos head to head comparando a abiraterona e enzalatumida na literatura. Nenhuma das duas medicações está disponível no SUS. Os hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que eles, livremente, padronizam, adquirem e fornecem, cabendo-lhes codificar e registrar conforme o respectivo procedimento

A portaria nº 498/2016 descreve as possibilidades terapêuticas (dentre elas a abiraterona) mas não estabelece um fluxograma claro de escolha entre elas. Além disso ela não faz distinção entre pacientes metastáticos e não metastáticos com câncer de próstata resistente a castração. Nesse sentido os consensos europeus e americanos tornam mais prática a escolha da terapia medicamentosa baseada no status-performance do paciente e nas evidências científicas.

A publicação da Conitec, intitulada Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata-2015, diz que a hormonioterapia paliativa do adenocarcinoma de próstata se faz em seqüência de linhas, cuja mudança de linha deve se fazer à progressão tumoral, para que se justifique a continuidade da hormonioterapia na linha subsequente:

- 1ª linha: Supressão androgênica (bloqueio hormonal cirúrgico). Nos casos em que o procedimento cirúrgico for contraindicado, utiliza-se o bloqueio medicamentoso com agonista/antagonista GnRH/análogo LH-RH.

- 2ª linha: Supressão androgênica mais anti-androgênico de ação periférica): Tendo-se observado progressão tumoral na vigência da hormonioterapia de 1ª linha e mantendo-se a testosterona sérica em nível acima de 50 ng/ml, acrescenta-se à supressão androgênica um anti-



androgênio esteroidal ou não esteroidal. NOTA: Caso o homem esteja recebendo agonista/antagonista GnRH/análogo LH-RH como hormonioterapia de 1ª linha, esta deve ser substituída pela supressão androgênica cirúrgica, salvo se contraindicada.

A progressão tumoral é atestada pelo aumento progressivo do PSA, piora de lesão óssea ou acometimento visceral. Como, em caso de adenocarcinoma de próstata histopatologicamente confirmado, existe uma correlação direta de alto grau de certeza, com sensibilidade e especificidade comprovadas, entre o valor e o tempo de duplicação do PSA e os volume e atividade tumorais, a autorização de hormonioterapia na "recidiva bioquímica" sem metástase é igualmente válida, pois o aumento progressivo do PSA em caso de adenocarcinoma de próstata histopatologicamente confirmado e já tratado configura-se como recidiva, mesmo que ainda não se detecte(m) lesão(ões) local (recidiva) ou à distância (metástase), assintomática(s), por exame de imagem.

Além disso, essa publicação considera os resultados do uso da abiraterona modestos, devendo-se aguardar estudos mais consistentes que justifiquem a recomendação do uso da abiraterona, devendo ser submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade.

O guideline da America Urological Association coloca que uma das primeiras apresentações clínicas do Câncer de Próstata Resistente a Castração (CPRC) ocorre em pacientes com elevação de PSA, apesar da castração clínica ou cirúrgica. Ela é tipicamente observada em pacientes com PSA em elevação e sem evidências radiológicas de câncer de próstata metastático. Esses pacientes representam apresentação clínica relativamente comum e a manifestação clínica mais precoce de resistência a castração, porém, até agora não existem ensaios randomizados mostrando benefício de sobrevida global nesse grupo de pacientes para qualquer forma específica de tratamento. Nesses casos, as possibilidades de recomendação, segundo o guideline de Câncer de próstata da AUA definem que:



- Médicos devem recomendar observação com terapia de privação androgênica para pacientes com CPRC não metastático.
- Médicos devem oferecer tratamento com antiandrogênios de primeira geração (flutamida, bicalutamida e nilutamida) ou androgênios sintéticos de primeira geração (cetoconazol + esteroide) para pacientes selecionados com CPRC não metastático que aceitem observação.
- Médicos não devem recomendar quimioterapia sistêmica ou imunoterapia a pacientes com CPRC não metastático fora do contexto de um ensaio clínico.

O Guideline Europeu de câncer de próstata coloca que, apesar de aproximadamente um terço dos homens com um aumento de PSA desenvolver metástases ósseas dentro de 2 anos, não existe nenhum estudo disponível sugerindo um benefício para tratamento imediato nos pacientes com CPRC sem metástases.

Outro grupo de pacientes são aqueles portadores de CPRC com doença metastática caracterizados como tendo elevação de PSA com níveis de testosterona de castração e doença metastática documentada em exames de imagem (CPRCm). Nesses casos, drogas adicionais, incluindo quimioterapia com docetaxel, podem ser administradas mais precocemente. Essa tendência resultou em uma população de pacientes com CPRCm que completaram tratamento com docetaxel e podem continuar assintomáticos ou minimamente sintomáticos com excelente performance status. Enquanto tais pacientes são saudáveis o suficiente para receber uma gama de terapias subsequentes, o foco da terapia deveria manter também sua excelente performance status sem toxicidade significativa da terapia adicional. É nesse contexto que os médicos devem escolher de uma gama de terapias adicionais para oferecer a esses pacientes



O guideline da Associação americana de Urologia com a diretriz modificada de 2013, modificada em 2015 descreve que em paciente com câncer de próstata resistente à castração química metastático (CPRCm) sintomático com boa performance status e quimioterapia com docetaxel prévia tem como opções:

- Tratamento com abiraterona + prednisona, cabazitaxel ou enzalutamida a pacientes com CPRCm com boa performance status que receberam quimioterapia com docetaxel.
- Se os pacientes receberam abiraterona + prednisona previamente a quimioterapia com docetaxel, devem ser oferecidos cabazitaxel ou enzalutamida a eles.
- Cetoconazol + esteroides a pacientes com CPRCm com boa performance status que receberam quimioterapia com docetaxel se abiraterona + prednisona, cabazitaxel ou enzalutamida estejam indisponíveis.
- Novo tratamento com docetaxel a pacientes com CPRCm com boa performance status que estavam se beneficiando no momento da descontinuação (em decorrência de efeitos colaterais) da quimioterapia com docetaxel.
- Radium-223 a pacientes com sintomas decorrentes de metástases ósseas de CPRCm com boa performance status que receberam previamente quimioterapia com docetaxel e sem doença visceral.

Nos casos de CPRCm sintomático com performance status ruim e quimioterapia com docetaxel prévia, a American Society of Clinical Oncology (ASCO) reforça a ênfase em qualidade de vida do paciente e se concentra no controle de sintomas. Tratamentos oferecidos nos últimos meses de vida podem atrasar o acesso ao cuidado do fim da vida, elevar custos e adicionar desnecessário controle de sintomas. Pacientes com performance status ruim



(ECOG 3 e 4) não devem receber terapias posteriores. Nesses casos, médicos devem oferecer cuidados paliativos. Alternativamente, para pacientes selecionados, médicos podem oferecer tratamento com abiraterona + prednisona, enzalutamida, cetoconazol + esteroides ou terapia com radionucleotídeo. Médicos não devem oferecer quimioterapia sistêmica ou imunoterapia a pacientes com CPRCm com performance status ruim que receberam quimioterapia com docetaxel previamente.

3) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

- Quimioterapia
- Hormonioterapia
- Radioterapia
- Castração cirúrgica

4) Sobre o registro pela ANVISA.

O medicamento em questão, ENZALUTAMIDA, possui registro na ANVISA.

A Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) de 2017 NÃO contempla o medicamento ENZALUTAMIDA na especificação/apresentação solicitada no processo.

5) Sobre a incorporação pela CONITEC

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) aprovou recentemente em 11 de Maio de 2016 o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para adenocarcinoma de próstata. Neste PCDT estão definidas as recomendações voltadas para o tratamento do adenocarcinoma de próstata.

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) aprovou recentemente em 11 de maio de 2016 o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para adenocarcinoma de próstata.

7) Custo da medicação

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



MEDICAMENTO - XTANDI – (enzalutamida 40mg) - ENZALUTAMIDA - XTANDI (ASTELLAS) - 40MG

Tabela de preços do medicamento – Enzalutamida (XTANDI®)

Posologia – Enzalutamida 40mg – 4 cápsulas /dia

PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO XTANDI® (ASTELLAS)) 40MG CAP MOLE BOLS AL BL AL PLAS TRANS X 120 CAPS

Preço máximo ao governo – R\$ 8.668,45	Custo médio estimado do tratamento mensal (30 dias) - R\$ 8.668,45
--	--

Medicamento	Tabela de preços do medicamento – Enzalutamida (XTANDI®) 40mg		Custo médio estimado do tratamento mensal (30 dias)	Custo médio do tratamento anual (12 meses)
	PMV	ICMS 18%		
	R\$ 14.307,54	R\$ 8.668,45	R\$ 8.668,45	R\$ 104.021,4

Posologia – Enzalutamida 40mg – 4 cápsulas /dia

PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO XTANDI® (ASTELLAS)) 40MG CAP MOLE BOLS AL BL AL PLAS TRANS X 120 CAPS

PMV: preço máximo ao consumidor.
PMVG: preço máximo de venda ao governo.

OBS: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado em base no PMVG.

TABELA CMED – Atualizada em 11/07/2018

8) Conclusões

De acordo com a bibliografia pesquisadas, o uso de ENZALUTAMIDA possui evidência científica no tratamento do câncer de próstata metastático que não respondeu a quimioterapia e a castração cirúrgica e/ou química. A ENZALUTAMIDA é tratamento de segunda linha e deve ser continuada até que o paciente passe a apresentar status performance ruim (ECOG 3 ou 4). Nos casos de CPRC metastático que não responderam à quimioterapia e à castração, há



evidência que suporte o uso da ENZALUTAMIDA desde que o paciente mantenha uma performance status boa (ECOG 1 ou 2).

9) Referências

1. PCDT - Portaria no 498, de 11 de maio de 2016- Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata
2. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata -2015
3. Diretrizes - Guia de Bolso - Uma Referência Rápida para os Urologistas -Sociedade Brasileira de Urologia – 2017
4. Diretrizes – Câncer de Próstata SBOC – 2017
5. Parecer Técnico Científico - Abiraterona para Câncer de Próstata Resistente à Castração- São Paulo, novembro de 2014. Órgão financiador: Ministério da Saúde, Edital REBRATS/HAOC 01/2013.
6. Guidelines on Prostate Cancer -EUA -ESTRO-SIOG - European Association of Urology 2016
7. Parecer Técnico Nº 27/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018 -Cobertura: Medicamentos Antineoplásicos Orais – ANS
8. Bula Zytiga. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6749052013&pIdAnexo=1743660