

**NOTA TÉCNICA Nº 242**

Solicitante: Juiz (a) Dra. Nadia Maria Frota
Pereira

Número do processo: 0126635-
54.2018.8.06.0001

Data: 13/03/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

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



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de pedido de esclarecimento a respeito do uso do medicamento acetato de ENZALUTAMIDA (Xtandi®) no tratamento do câncer de próstata resistente à castração. A parte interessada é representada por paciente do sexo masculino, portador de câncer de próstata com diagnóstico em 2014, submetido à bloqueio androgênico, radioterapia, cujo relatório médico não descreve doença metastática. 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 (Xtandi®) - 4 comprimidos/dia

2) 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 as drogas enzalutamida e abiraterona surgiram e vem tomando papel de destaque no tratamento do câncer de próstata metastático resistentes à castração.

3) 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 enzalutamida.

A enzalutamida é 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. 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. Da mesma forma, tais resultados, porém, devem ser



submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade. O relatório de recomendação da Conitec considera que devem ser aguardados estudos mais consistentes para incorporação da medicação ao SUS.

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 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.

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 (nmCPRC).
- 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.

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.

A avaliação da enzalutamida no estágio nmCRPC alcançou recentemente um marco significativo com o relato de dados de ensaios clínicos randomizados de fase III. Em um estudo anterior de fase II, 396 pacientes com CRPC metastático (n = 257) ou não metastático (n = 130) foram randomizados para receber enzalutamida ou bicalutamida na progressão da ADT. Entre os pacientes com nmCRPC, a razão de risco (HR) para a



progressão radiológica foi de 0,24 (intervalo de confiança de 95% [IC] 0,10 a 0,56) favorecendo a enzalutamida. No geral, 87,8% dos pacientes com nmCRPC estavam livres de progressão radiológica após 2 anos de terapia com enzalutamida [18]. Seguiu-se um estudo de fase III, duplo-cego, randomizado de enzalutamida em nmCRPC (PROSPER) em 1401 pacientes (randomizado 2: 1 para enzalutamida: placebo; mediana de PSA-DT antes da entrada no estudo = 3,6 meses) progredindo com ADT com PSA-DT de 10 meses. O tratamento com enzalutamida resultou em sobrevida livre de metástases significativamente superior (MFS) (endpoint primário; mediana de 36,6 meses para enzalutamida vs 14,7 meses para placebo; HR = 0,29; $p < 0,0001$; Tabela 1). Estes dados levaram à aprovação da enzalutamida pela Food and Drug Administration (FDA) para nmCRPC com PSA-DT de ≤ 10 meses em julho de 2018. Em uma análise preliminar, as diferenças na sobrevida geral (OS) não foram significativas (HR = 0,80, IC 95%). 0,58-1,09, $p = 0,15$; seguimento mediano 22 meses); análises adicionais de dados de sobrevivência mais maduros estão planejadas.

Embora certamente o verdadeiro benefício clínico de retardar um evento radiográfico assintomático ainda não tenha sido totalmente definido, as implicações da intensificação do tratamento no estágio nmCRPC assintomático também precisam levar em conta particularmente as toxicidades a longo prazo da administração anterior e, portanto, mais longa, assim como as implicações econômicas associadas. No estudo PROSPER, 5% e 3% dos pacientes na coorte de enzalutamida sofreram hipertensão grau 3 e fadiga, respectivamente, em comparação com 2% e 1% no grupo placebo.

Questões de saúde-econômicas também precisam ser consideradas; há uma necessidade urgente de estudos que analisem o impacto do tratamento anterior nos custos de saúde, levando em consideração os custos dos medicamentos e os benefícios de retardar a progressão da doença, bem como eventos adversos relacionados a medicamentos e doenças, e o benefício econômico de melhorar a qualidade dos medicamentos. Esses estudos são necessários, mas desafiadores, já que os custos e os limites de “disposição a pagar” diferem entre os países e os sistemas de saúde. A avaliação



do impacto de intervenções anteriores versus posteriores só pode ser totalmente validada pela realização de estudos prospectivos com comparação direta dessas estratégias, onde o impacto sobre a sobrevivência e a qualidade de vida de buscar a mesma estratégia terapêutica em nmCRPC ou mCRPC é comparado.

A atualização da diretriz NCCN 2018 já inclui a opção de apalutamida como terapia sistêmica para PSA-DT ≤ 10 meses; É necessário notar que esta última atualização das diretrizes da NCCN precedeu a aprovação da enzalutamida nesta definição. A observação sem intervenção terapêutica também deve ser considerada, particularmente para PSA-DT ≥ 10 meses e / ou quando o paciente é frágil ou improvável de se beneficiar devido à expectativa de vida limitada. Manobras alternativas de terapia hormonal secundária consideradas pelas diretrizes da NCCN para pacientes com PSA-DT rápido incluem a adição ou retirada de inibidores de AR de primeira geração e o uso de cetoconazol, corticosteróides ou estrogênio, embora haja uma falta de dados de ensaios randomizados para apoiar que essas intervenções teriam impacto no resultado do paciente.

4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

- Quimioterapia
- Hormonioterapia
- Radioterapia
- Castração cirúrgica

5) Sobre o registro pela ANVISA.

O medicamento em questão, ENZALUTAMIDA (Xtandi®), possui registro na ANVISA (Nº - 177170006. Validade: 12/201), com aprovação para câncer de próstata não metastático em bula.

A Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) de 2018 NÃO contempla o medicamento enzalutamida na especificação/apresentação solicitada no processo.



6) Sobre a incorporação pela CONITEC

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) aprovou as **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT*) do ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA (Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 498 - 11/05/2016)**. Neste DDT estão definidas as recomendações voltadas para o tratamento do adenocarcinoma de próstata, mas não incluiu especificamente a incorporação da enzalutamida.

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

O Ministério da Saúde disponibiliza as **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT*) do ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA (Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 498 - 11/05/2016)**.

Importante salientar que as **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT)** em Oncologia são documentos baseados em evidência científica que visam nortear as melhores condutas na área da Oncologia. A principal diferença em relação aos PCDT é que, por conta do sistema diferenciado de financiamento dos procedimentos e tratamentos em oncologia, este documento não se restringe às tecnologias incorporadas no SUS, mas sim, ao que pode ser oferecido a este paciente, considerando o financiamento repassado aos centros de atenção e a autonomia destes na escolha da melhor opção para cada situação clínica.

OBSERVAÇÕES SOBRE A ASSISTÊNCIA ONCOLÓGICA

A **ASSISTÊNCIA ONCOLÓGICA** no Sistema Único de Saúde (SUS) **não se inclui no bloco da Assistência Farmacêutica**, sendo a coordenação feita pela SAS/MS, onde as modalidades pertencem a diferentes pactuações e rubricas orçamentárias. No âmbito da oncologia, ocorre o ressarcimento de procedimentos informados como quimioterápicos no subsistema APAC (Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade), do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS).

Os **MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS** são disponibilizados aos usuários por meio



dos estabelecimentos habilitados em **Oncologia pelo SUS – CACON e UNACON** – responsáveis pela padronização, aquisição e prescrição, de acordo com diretrizes terapêuticas. **O FINANCIAMENTO DESSES MEDICAMENTOS NÃO SE DÁ POR MEIO DOS COMPONENTES DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**, mas por meio de repasse de recurso federal a esses serviços.

ENTÃO, A PARTIR DO MOMENTO EM QUE UM HOSPITAL É HABILITADO PARA PRESTAR ASSISTÊNCIA ONCOLÓGICA PELO SUS, A RESPONSABILIDADE PELO FORNECIMENTO DO MEDICAMENTO ANTINEOPLÁSICO É DESSE HOSPITAL, SEJA ELE PÚBLICO OU PRIVADO, COM OU SEM FINS LUCRATIVOS.

8) Custo da medicação

Medicamento	PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO				
	ENZALUTAMIDA - XTANDI® - (ASTELLAS) - 40MG CAP MOLE BOLS AL BL AL PLAS TRANS X 120 POSOLOGIA: 4 comprimidos ao dia.				
ENZALUTAMIDA	PMC 18%	ICMS	PMVG 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento anual (12 meses)
(Xtandi®)	R\$ 14.307,54		R\$ 8.573,95	R\$ 8.573,95	R\$ 102.887,40
PMC: preço máximo ao consumidor. PMVG: preço máximo de venda ao governo. Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG. TABELA CMED – Atualizada em 12/03/2019					

9) Conclusões

Não consta no processo informações sobre o double-time do PSA do paciente ou sobre a existência de metástases, portanto infere-se tratar de paciente com carcinoma de próstata resistente à castração não metastático, cujo double-time do PSA não foi relatado.



De acordo com a bibliografia pesquisada, o uso da enzalutamida possui alguma evidência científica no tratamento do câncer de próstata não metatático resistente à castração química desde que o double-time do PSA seja maior que 10 meses. No entanto, essas evidências são recentes e estudos de custo-efetividade e de efeitos colaterais a longo prazo precisam ser analisados para incorporação ao SUS. Portanto, devido aos dados apresentados no processo faz-se necessário solicitar ao médico assistente as dosagens de PSA para avaliação de double-time e questionar ao médico assistente a respeito da possibilidade de manter apenas observação clínica nesse paciente devido a não existência de metastáses.

10) Resposta aos quesitos

a) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso;

RESPOSTA: Vide item 4

b) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?

RESPOSTA: Não há elementos no processo que justifiquem a administração do fármaco nesse paciente, conforme descrito na conclusão.

c) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?

RESPOSTA: Existem estudos que comprovam a eficácia no aumento da sobrevida livre de metástases em pacientes com double-time de PSA > 10 mo. Esse dado não consta no processo e precisariam ser anexados os resultados de exames para utilizar uma calculadora de double-time. Ainda assim, é questionável o custo-efetividade nesse caso.

d) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contra-indicada para o caso do autor?



RESPOSTA: Não foram dados elementos nesse processo que permitam avaliar medidas de precaução quanto à droga.

e) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

RESPOSTA: Uma das observações para o caso em questão seria a observação clínica como mencionado na conclusão

f) há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

RESPOSTA: Não se aplica

g) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

RESPOSTA: Vide item 5 e 6

h) em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo disponibilizado pelo sistema público?

RESPOSTA: Não se aplica

i) havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

RESPOSTA: Não se aplica

j) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

RESPOSTA: As observações já foram feitas na conclusão.

k) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

RESPOSTA: Não. Vide o descrito na conclusão.



11) Referências

1. DDT - 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. MATEO, Joaquin et al. Managing nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. European urology, 2018.
8. CONITEC - Síntese de Evidência - Enzalutamida para o tratamento de adenocarcinoma de próstata, 2017.