



### NOTA TÉCNICA NÚMERO 304

Medicamento	<b>X</b>
Material	

**Solicitante:** Exmo. Sr. Juiz Dr. Francisco Eduardo Fontenele  
Batista

15ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0149525-50.2019.8.06.0001

**Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:**

12/07/2019

**Data do Parecer:** 26 de julho de 2019

### SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	2
2. Tema -----	2
3. Considerações iniciais -----	2
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	3
5. Sobre o registro pela ANVISA -----	5
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	5
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	6
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	6
9. Custo do tratamento -----	7
10. Sobre as perguntas formuladas -----	8
11. Referências -----	10



## NOTA TÉCNICA

### 1) Da solicitação

Trata-se da solicitação de tratamento de paciente com câncer de próstata avançado (com metástase) (CID 10: C61) com o medicamento enzalutamida. Segundo relatório médico, o paciente tem 88 anos de idade e já foi submetido a tratamentos com bloqueio androgênico por mais de uma vez, sendo que a doença tornou-se resistente a esse tipo de tratamento.

### 2) Tema

Tratamento de câncer de próstata com metástase.

### 3) Considerações iniciais

O câncer de próstata é o sexto tipo de neoplasia mais comum no mundo e o mais prevalente em homens, atrás apenas do câncer de pele. As taxas de incidência desse tipo de câncer são cerca de seis vezes maiores nos países desenvolvidos, quando comparadas aos países em desenvolvimento. As estimativas apontaram 68.220 novos casos no Brasil em 2018. O adenocarcinoma é o principal tipo de “câncer de próstata” e corresponde a mais de 95% dos casos.

A doença é confirmada após realização de biópsia, indicada quando existe alguma alteração no exame de sangue (PSA) ou no toque retal. Na maioria dos casos, a doença evolui de forma lenta e silenciosa, sem ameaçar a saúde do homem. Em outros casos, pode crescer rapidamente, se espalhar para outros órgãos, efeito conhecido como metástase, e causar a morte. O paciente com câncer de próstata metastático tem uma sobrevivência em cinco anos de 20% a 25%.

O câncer de próstata avançado é definido como aquele tipo em que, no momento do diagnóstico, já há presença de metástase ou quando há recidiva após tratamento primário curativo. A base do tratamento nesses casos é a castração, seja cirúrgica (orquiectomia bilateral) ou hormonal (agonistas ou antagonistas de GnRH/LHRH).



O câncer de próstata resistente à castração é definido como a progressão bioquímica (aumento de PSA) ou radiológica em pacientes com níveis de testosterona abaixo de 50ng/ml, alcançados seja com castração hormonal ou cirúrgica.

#### 4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

O tratamento do câncer de próstata deve ser individualizado para cada paciente levando-se em conta a idade, o estadiamento do tumor, o grau histológico, o tamanho da próstata, as comorbidades, a expectativa de vida, os anseios do paciente e os recursos técnicos disponíveis.

As opções para o tratamento do carcinoma localizado da próstata variam conforme a agressividade do tumor e características do paciente e incluem: observação vigilante, prostatectomia radical e a radioterapia. Nos casos da doença localmente avançada, as melhores opções de tratamento incluem uma combinação de bloqueio hormonal e prostatectomia radical ou radioterapia externa, ou prostatectomia radical seguida de radioterapia. Em situações de recidivas tumorais ou metástases, o tratamento está baseado na supressão androgênica, que pode ser cirúrgica (orquiectomia bilateral) ou medicamentosa com bloqueadores do hormônio testosterona (análogos do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH), estrógenos, antiandrógenos). Entretanto, com o passar do tempo, o câncer pode se tornar resistente a esse bloqueio hormonal, levando ao aparecimento de novas células com capacidade de se multiplicar independente dos baixos níveis de testosterona.

O tratamento de pacientes com câncer de próstata resistente à supressão androgênica é complexo devido à diversidade de tratamentos, com diferentes taxas de resposta e perfil de efeitos adversos. Complica a escolha terapêutica o fato de que nem sempre existem evidências de qualidade que comparem as diferentes alternativas. Apesar da escassez de evidência de qualidade, nessa situação recomenda-se manter o nível de testosterona abaixo de 50ng/ml (seja com orquiectomia ou hormonioterapia) para evitar uma progressão mais acelerada.

De acordo com as Diretrizes de Prática Clínica em Oncologia da *National Comprehensive Cancer Network*, as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento do câncer de próstata metastático resistente a castração são: Docetaxel



com prednisona; Abiraterona com prednisona; Enzalutamida; Radium-223 para metástase óssea sintomática; Cabazitaxel com prednisona; Sipuleucel-T; Quimioterapia alternativa (mitoxantrona com prednisona); Outras terapias hormonais secundárias (antiandrogênio, cetoconazol ± hidrocortisona, dietilesilbestrol ou outros estrogênios); Melhor cuidado de suporte padrão.

Em pacientes com câncer de próstata metastático resistente a castração e que são candidatos à terapia citotóxica, docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas mostrou um benefício de sobrevida significativo. As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata do Ministério da Saúde recomendam a quimioterapia com docetaxel e prednisona para pacientes com doença metastática avançada refratária à castração em pacientes sintomáticos.

Abiraterona + prednisona deve ser considerada em pacientes com câncer de próstata resistente a castração com metástases assintomáticas ou ligeiramente sintomáticas e com baixa carga metastática devido ao seu benefício de sobrevida. Também deve ser considerada em pacientes com câncer de próstata resistente a castração que receberam tratamento prévio com docetaxel como uma opção efetiva de tratamento de segunda linha devido ao seu benefício na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão radiográfica e qualidade de vida.

Com relação enzalutamida, esta droga está indicada para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração em adultos que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica. Também é indicada para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração em adultos que tenham recebido terapia com docetaxel.

Em termos de evidências mais recentes, foram identificadas uma revisão sistemática com comparação indireta e dois ensaios clínicos randomizados de fase III que compararam enzalutamida com abiraterona ou placebo para o tratamento do câncer de próstata metastático resistente a hormonioterapia (castração). De acordo com os resultados da revisão sistemática com comparação indireta, abiraterona e enzalutamida demonstraram benefícios semelhantes na sobrevida global em pacientes com câncer de próstata metastático resistentes a hormonioterapia antes e após a quimioterapia, enquanto a enzalutamida foi melhor para os desfechos secundários,



incluindo o tempo para a progressão do antígeno prostático específico (PSA), sobrevida livre de progressão radiográfica, taxa de resposta do PSA, tempo para a piora da qualidade de vida e tempo para o início da quimioterapia. Nos ensaios clínicos randomizados, enzalutamida foi melhor contra o placebo para os desfechos avaliados, incluindo sobrevida global, sobrevida livre de progressão radiográfica e qualidade de vida antes e após a quimioterapia. Em resumo, enzalutamida demonstrou ser eficaz em comparação com o placebo. Além disso, demonstrou eficácia em comparação indireta contra abiraterona, com exceção do desfecho de sobrevida global.

### 5) Sobre o registro pela ANVISA

Enzalutamida foi aprovada pela ANVISA, FDA e EMA.

Nome comercial	<b>XTANDI®</b>
Princípio ativo	Enzalutamida
Registro ANVISA	177170006*
Vencimento do registro	12/2019
Possui Genérico	Não
Laboratório	ASTELLAS FARMA BRASIL IMPORTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA.
Indicação conforme bula	Tratamento de homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica, ou que tenham recebido terapia com docetaxel. Também é indicado para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático resistente à castração.

\* <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351057866201305/?substancia=25570&monodroga=S&situacaoRegistro=V>  
(Acesso em 15/07/2019).

### 6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Conforme informações obtidas no endereço eletrônico da CONITEC, não consta, até o presente momento, demanda para analisar a incorporação do

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



medicamento enzalutamida para tratamento da enfermidade que acomete a parte autora no âmbito do Sistema Único de Saúde.

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

No site da CONITEC consta publicação das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Adenocarcinoma de Próstata regulamentada por meio da Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 498, de 11 de maio de 2016, publicada em 11/05/2016

([http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT\\_Adenocarcinoma\\_Prostata.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_Adenocarcinoma_Prostata.pdf)).

Referida DDT menciona estudos nos quais a enzalutamida foi superior ao placebo para o desfecho sobrevida global em pacientes com câncer de próstata resistente à castração que já haviam utilizado docetaxel. Enzalutamida também apresentou benefício na sobrevida livre de progressão radiológica, atraso no início da radioterapia e na sobrevida global (redução de 29% no risco de morte), quando utilizada antes da quimioterapia em pacientes resistentes à castração. Contudo, a DDT recomenda novas análises pela CONITEC em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade, para embasar a recomendação da enzalutamida no câncer de próstata resistente à castração no âmbito do SUS.

### **8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS**

O medicamento enzalutamida não pertence à Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2018 e não é disponibilizado pelo SUS.

Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia (Unidades de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON



ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia – CACON), sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC.

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, destinado a orientar a tomada de decisão por pacientes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

No âmbito do SUS, não há uma lista específica de medicamentos para o tratamento de câncer, uma vez que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia – UNACON ou Centros de Alta Complexidade em Oncologia – CACON. Nesses estabelecimentos de saúde, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. A tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). Os procedimentos para o tratamento do câncer de próstata encontram-se registrados na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).

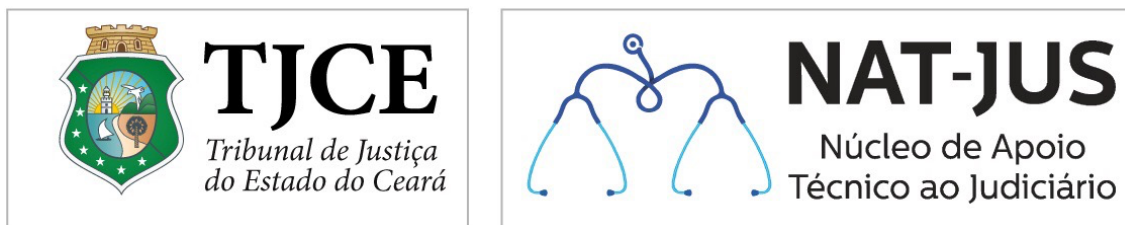
## **9) Custo do tratamento**

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 01/07/2019.

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



**TABELA DE PREÇOS (R\$)**

ENZALUTAMIDA	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento mensal <sup>§</sup>	Custo médio estimado do tratamento anual <sup>§</sup>
	PF	PMC	PMVG <sup>#</sup>		
<b>XTANDI 40 MG</b>					
CAP MOLE BOLS AL BL AL	8.940,87	11.993,86	7.138,39	7.138,39	85.660,68
<u>PLAS TRANS X 120</u>					

*PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.*

*Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.*

*#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF\* (1-CAP)]. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.*

*§O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.*

## 10) Sobre as perguntas formuladas

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

Resposta: As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata do Ministério da Saúde recomendam a quimioterapia com docetaxel e prednisona para pacientes com doença metastática avançada refratária à castração em pacientes sintomáticos.

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: Sim. A enzalutamida está indicada para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração em adultos que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica. Esta é a situação do paciente, conforme relatório médico.

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

---

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br





Resposta: Sim. Estudos científicos de boa qualidade revelaram que enzalutamida é eficaz para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração em adultos que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica.

D) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso da autora?

Resposta: A medicação está contraindicada em pessoas com antecedente de alergia (hipersensível) à enzalutamida ou a qualquer dos outros ingredientes do mesmo. Também está contraindicada em grávidas ou na iminência de engravidar, para menores de 18 anos de idade. Deve-se ter cautela com o uso de enzalutamida em pacientes com histórico de convulsões ou outros fatores predisponentes incluindo lesões cerebrais, derrame, tumores cerebrais primários ou metástases cerebrais, ou alcoolismo. Além disso, o risco de convulsões pode ser aumentado em pacientes fazendo uso concomitante de medicamentos que reduzem o limiar convulsivo. Houve relatos raros de Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES), uma condição rara e reversível que envolve o cérebro, em pacientes tratados com enzalutamida.

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

Resposta: Sim. Ver tópico 8.

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

Resposta: Ver tópicos 5 e 8.

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

Resposta: Uma vez que se trata de paciente idoso (88 anos), a opção de quimioterapia com docetaxel + prednisona pode vir acompanhada de elevada toxicidade, morbimortalidade e piora da qualidade de vida.



H) 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: O fármaco prescrito (enzalutamida) e requerido judicialmente é uma alternativa relevante para o tratamento da enfermidade que acomete o paciente e para a preservação ou restauração de sua saúde e dignidade.

## 11) Referências

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_GO\\_V\\_2019-07-01.pdf/06829ca3-e7ab-4412-9d6e-f57d9075c298](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GO_V_2019-07-01.pdf/06829ca3-e7ab-4412-9d6e-f57d9075c298)>. Acesso em 15 de julho de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 498, DE 11 DE MAIO DE 2016. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. Disponível em:<[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT\\_Adenocarcinoma-Prostata.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_Adenocarcinoma-Prostata.pdf)>.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2017. Enzalutamida. Disponível em: <[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XX45](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XX45)>.

National Comprehensive Cancer Network. The NCCN Guidelines. Prostate Cancer. Version 2.2017. February 2017. Disponível em: <[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)>.



Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):467-79. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.

Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, Higano CS, Iversen P, Flaig TW, Forer D, Parli T, Phung D, Tombal B, Beer TM, Sternberg CN. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol*. 2016 Feb;27(2):286-94.

NICE National Institute for Health and Care Excellence. Enzalutamide for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated. Published date: 27 January 2016. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta377/resources/enzalutamide-for-treating-metastatic-hormone-relapsed-prostate-cancer-before-chemotherapy-is-indicated-pdf-82602794279365>>

SASSE, Andre Deeke et al. First Brazilian consensus of advanced prostate cancer: recommendations for clinical practice. *International Braz J Urol*, v. 43, n. 3, p. 407-415, 2017.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE – NICE. Prostate cancer: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (2014). Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/chapter/1-Recommendations#metastatic-prostate-cancer>>