



NOTA TÉCNICA Nº 356

Solicitante: Juiz (a) Dr. Emilio de Medeiros Viana

Número do processo: 0180255-44.2019.8.06.0001

Data: 06/12/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
1. Considerações teóricas-----	2-4
2. Eficácia do medicamento e evidências científicas-----	4-9
3. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	10
4. Sobre o registro na ANVISA -----	10
5. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	10-11
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	10-11
7. Custo da medicação-----	11-12
8. Esclarecimentos -----	12-14
9. Conclusões-----	12-14
10. Referências-----	14-15



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de pedido de esclarecimento a respeito do uso do medicamento acetato de enzalutamida 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 2018, submetido à bloqueio androgênico, cujo relatório médico não descreve doença metastática, porém relata que o paciente não tem condições de se submeter a quimioterapia paliativa. 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 -4 comprimidos/dia

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.

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.

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.

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 enzalutamida, no entanto, ela não foi incorporada. A enzalutamida é um potente inibidor da sinalização do receptor de andrógenos que bloqueia vários passos no caminho da sinalização deste receptor e 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. O relatório de recomendação da CONITEC considerou 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.

O guideline da American Urological Association coloca que uma das primeiras apresentações clínicas do Câncer de Próstata Resistente a Castração (CRPC) 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 (nm CRPC). Esses pacientes representam apresentação clínica relativamente comum e a manifestação clínica mais precoce de resistência a castração. Houve alteração quanto à recomendação da enzalutamida nos últimos anos. Nesses casos, as possibilidades de recomendação, segundo o guideline de Câncer de próstata da AUA definem que:

- Os médicos devem oferecer apalutamida ou enzalutamida com privação androgênica continuada aos pacientes com CRPC não metastático e com alto risco de desenvolver doença metastático (Padrão; Nível de evidência: Grau A)
- Os médicos podem recomendar observação com privação contínua de androgênio a pacientes com CRPC não metastático com alto risco de desenvolver doença metastática e que não desejem ou não possam receber nenhuma das terapias padrão. (Recomendação; Nível de evidência: Grau C)
- Os médicos podem oferecer tratamento com um inibidor da síntese de andrógenos de segunda geração (por exemplo, abiraterona mais prednisona) em pacientes selecionados com CRPC não metastático que correm alto risco de desenvolver doença metastática e que não desejem ou não possam receber qualquer uma das terapias padrão e que não desejam aceitar permanecer sob observação. (Opção; Nível de Evidência: Grau C)



- Os médicos não devem oferecer quimioterapia ou imunoterapia sistêmica a pacientes com CPRC não metastático, fora do contexto de um estudo clínico. (Recomendação; Nível de evidência: Grau C)

O Guideline Europeu de câncer de próstata 2019 coloca como recomendação forte oferecer apalutamida ou enzalutamida a pacientes com CPRC M0 e alto risco de desenvolver metástases (PSA-DT \leq 10 meses) para prolongar o tempo de metástases. Dois grandes ensaios clínicos randomizados de fase III, PROSPER e SPARTAN, avaliaram a sobrevida livre de metástase como o desfecho primário em pacientes com nmCPRC (M0 CRPC) tratados com enzalutamida (PROSPER) vs. placebo ou apalutamida (SPARTAN) vs. placebo, respectivamente. O status M0 foi estabelecido por tomografia computadorizada e osso. Apenas pacientes com alto risco para o desenvolvimento de metástases com um PSA-DT curto de dez meses ou menos foram incluídos. As características dos pacientes nos dois estudos revelaram que cerca de dois terços dos participantes tinham um double-time PSA inferior a seis meses. Ambos os ensaios mostraram um benefício significativo da sobrevida livre de metástase (MFS) (PROSPER: mediana da MFS foi de 36,6 meses no grupo enzalutamida vs. 14,7 meses no grupo placebo [HR para metástase ou morte, 0,29; IC95%: 0,24-0,35, $p < 0,001$]; SPARTAN : a MFS mediana foi de 40,5 meses no grupo da apalutamida em comparação com 16,2 meses no grupo do placebo [FC para metástase ou morte, 0,28, IC 95%: 0,23-0,35, $p < 0,001$]). O tempo para progressão sintomática foi significativamente prolongado com apalutamida versus placebo (HR 0,45; IC 95%: 0,32-0,63, $p < 0,001$). Os dados gerais de sobrevivência ainda eram imaturos no momento da primeira análise e a mediana ainda não foi alcançada nos dois braços. Tendo em vista o tratamento a longo prazo com esses agentes direcionados em pacientes assintomáticos, os eventos adversos potenciais precisam ser levados em consideração e o paciente



informado em conformidade. No geral, a toxicidade severa foi baixa nos dois ensaios.

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 (estudo PROSPER). Neste estudo de fase 3, duplo-cego, foram designados aleatoriamente, na proporção de 2: 1, homens com câncer de próstata não - metastático , resistente à castração e um tempo de duplicação do PSA de 10 meses ou menos, que continuavam a terapia de privação de androgênio para receber enzalutamida (na dose de 160 mg) ou placebo uma vez ao dia. O desfecho primário foi a sobrevida livre de metástases (definida como o tempo entre a randomização e a progressão radiográfica ou o tempo até a morte sem progressão radiográfica). Um total de 1401 pacientes (tempo médio de duplicação do PSA, 3,7 meses) foram submetidos à randomização. Em 28 de junho de 2017, um total de 219 de 933 pacientes (23%) no grupo enzalutamida tinham metástase ou haviam morrido, em comparação



com 228 de 468 (49%) no grupo placebo. A sobrevida média livre de metástases foi de 36,6 meses no grupo enzalutamida versus 14,7 meses no grupo placebo (taxa de risco para metástase ou morte, 0,29; intervalo de confiança de 95%, 0,24 a 0,35; $P < 0,001$). O tempo para o primeiro uso de uma terapia antineoplásica subsequente foi mais longo com enzalutamida tratamento com placebo (39,6 vs. 17,7 meses; taxa de risco de 0,21; $P < 0,001$; essa terapia foi usada em 15% vs. 48% dos pacientes), como foi o tempo para a progressão do PSA (37,2 vs. 3,9 meses; taxa de risco 0,07; $P < 0,001$; progressão ocorreu em 22% vs. 69% dos pacientes). Na primeira análise interina da sobrevida global, 103 pacientes (11%) que receberam enzalutamida e 62 (13%) que receberam placebo haviam morrido. 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 não foram significativas (HR = 0,80, IC 95%). 0,58-1,09, $p = 0,15$; seguimento mediano 22 meses).

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. Os eventos adversos observados com mais frequência com a enzalutamida incluíram: convulsões, hipertensão, neutropenia, distúrbios de comprometimento da memória e eventos cardiovasculares importantes.

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.

O Congresso Brasileiro sobre o Tratamento do Câncer de Próstata Avançado da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica definiu que para pacientes com CPRC M0, em progressão bioquímica, não se deve indicar tratamento adicional, por ausência de evidências até o momento. Apesar desta recomendação, deve-se ressaltar que após a reunião do consenso, foram publicados os estudos PROSPER e SPARTAN, demonstrando benefício do uso precoce da enzalutamida e apalutamida nesta situação clínica, eventualmente mudando a posição dos especialistas.



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, com aprovação para câncer de próstata metastático e não metastático em bula, conforme transcrição da bula a seguir:

“XTANDI está indicado para o 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.

XTANDI está indicado para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que tenham recebido terapia com docetaxel.

XTANDI está indicado para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático resistente à castração..”

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, mas não incluiu a incorporação da enzalutamida

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

Medicamento	PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO ENZALUTAMIDA - XTANDI® - (ASTELLAS) - 40MG CAP MOLE BOLS AL BL AL PLAS TRANS X 120			
	PMVG 18%	PMVG 0%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento anual (12 meses)
ENZALUTAMIDA (Xtandi®)	R\$ 8945,19	R\$ 7138,39	R\$ 7138,39	R\$ 85.660,68
<p>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 16/12/2019</p>				

8) Conclusões

Não consta no processo informações sobre o double-time do PSA do paciente ou sobre a existência de metástases ou ECOG (escala de status performance), 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, nos guidelines europeu e americano com base no estudo PROSPER, o uso da enzalutamida possui evidência científica com grau de recomendação forte no tratamento do câncer de próstata



não metatático resistente à castração química desde que o double-time do PSA seja menor que 10 meses. No Consenso Brasileiro da SBOC, esse tratamento não foi recomendado. Nos pacientes com double-time maior que 10 meses o grau de recomendação para administração de enzalutamida é fraco. 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, bem como o ECOG do paciente.

9) Resposta aos quesitos

- a) *Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente?*

RESPOSTA: As evidências científicas foram descritas no corpo da nota ao ser citado o estudo PROSPER.

A proposta do tratamento não é curativa!

O medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes do medicamento e em mulheres que estejam ou possam ficar grávidas

- b) *Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?*

RESPOSTA: É difícil responder a este quesito porque não foram descritas detalhadamente o quadro clínico do paciente e as linhas de tratamento já utilizadas.

- c) *Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame? A utilização desse fármaco é mais eficiente do que a realização de quimioterapia? A quimioterapia deveria ser realizada antes do uso do medicamento?*

RESPOSTA: Devido aos dados apresentados no processo faz-se necessário solicitar ao médico assistente as dosagens de PSA para avaliação de double-time, bem como o ECOG do paciente. O estudo PROSPER avaliou a enzalutamida em pacientes com câncer de próstata



não metastático que tinham double time < 10 meses apenas. Esse estudo mostrou aumento da sobrevida livre de metástase mas não demonstrou aumento da sobrevida global.

Sobre a quimioterapia, o médico assistente descreveu que o paciente não teria condições clínicas de se submeter à quimioterapia, mas não colocou a escala de performance do paciente (ECOG). Pacientes com performance status ruim (ECOG 3 e 4) não devem receber terapias posteriores. Nesses casos, médicos devem oferecer cuidados paliativos.

d) o fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

Registro
1771700060013
Produto
XTANDI
Classe Terapêutica
ANTINEOPLASICO
Autorização

Com aprovação para câncer de próstata não metastático em bula.

A Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) de 2020 NÃO contempla o medicamento enzalutamida na especificação/apresentação solicitada no processo.

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

RESPOSTA: Não se aplica

f) Existem outros fármacos que tenham a mesma eficiência e eficácia do que aquele que aqui fora solicitado? Existem outros fármacos mais baratos mesmo não disponibilizados pelo SUS e que tenha registro na ANVISA?

	<p>PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO ENZALUTAMIDA - XTANDI® - (ASTELLAS) - 40MG CAP MOLE BOLS AL BL AL PLAS TRANS X 120</p> <p>POSOLOGIA: 4 comprimidos ao dia.</p>
--	--



TJCE
Tribunal de Justiça
do Estado do Ceará



NAT-JUS
Núcleo de Apoio
Técnico ao Judiciário

Medicamento	PMVG 18%	PMVG 0%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento anual (12 meses)
	ENZALUTAMIDA (Xtandi®)	R\$ 8945,19	R\$ 7138,39	R\$ 7138,39
<p>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 16/12/2019</p>				

Medicamento	PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO ERLEADA (JANSSEN-CILAG) 60 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 120			
	POSOLOGIA: 4 comprimidos ao dia.			
	PMVG 18%	PMVG 0%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento anual (12 meses)
APALUTAMIDA (Erleada)	R\$ 8945,18	R\$ 7138,37	R\$ 7138,37	R\$ 85.660,44
<p>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 16/12/2019</p>				

RESPOSTA: Pelo menos três estudos randomizados controlados por placebo fornecem suporte para enzalutamida , apalutamida e darolutamida no tratamento de homens com CRPC não metastático. Todos os três estudos limitaram a inscrição a homens com um curto tempo de duplicação do PSA (<10 meses). Todos os três medicamentos agora são aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA



para CRPC não metastático, e não há estudos comparativos desses três medicamentos. Darolutamida não tem registro na ANVISA.

© 2019 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

Therapies for castration-resistant prostate cancer (CRPC)

Approach	Indications	Route, schedule	Steroids	Symptoms, disease burden	Contraindications	PSA response to treatment	Median overall survival benefit for men with metastatic disease*
Abiraterone	Metastatic CRPC	Oral, daily	Required	–	Severe liver dysfunction; hypokalemia; heart failure	Yes	Post docetaxel: 4.6 months ^[1] Chemotherapy naive: 4.4 months ^[2]
Enzalutamide	Metastatic CRPC	Oral, daily	Not required	–	Seizures	Yes	4.8 months ^[3]
Enzalutamide	Nonmetastatic CRPC	Oral, daily	Not required	–	Seizures	Yes	Metastasis-free survival: 36.6 versus 14.7 months ^[4]
Apalutamide	Nonmetastatic CRPC	Oral, daily	Not required	–	–	Yes	Metastasis-free survival: 40.5 versus 16.2 months ^[5]
Darolutamida	Nonmetastatic	Oral, daily	Not required	–	–	Yes	Metastasis-free survival: 40.4 versus 18.4 months ^[6]
Sipuleucel-T	Pre or post docetaxel	IV, every 2 weeks for 3 doses	Possibly contraindicated	Asymptomatic or minimally symptomatic	Steroids; narcotics for cancer-related pain; GM-CSF; liver metastases	No	4.1 months ^[7]
Docetaxel	Metastatic CRPC [†]	IV, every 3 weeks	Required	–	Moderate liver dysfunction; cytopenias	Yes	2.5 months ^[8]
Cabazitaxel	Post docetaxel	IV, every 3 weeks	Required	–	Moderate liver dysfunction; cytopenias	Yes	2.4 months ^[9]
Radium-223	Symptomatic bone metastases with no known visceral metastases	IV, every 4 weeks	Not required	Symptomatic bone metastases	Visceral metastases	Not reported	3.6 months ^[10]

PSA: prostate-specific antigen; IV: intravenously; GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

* The therapeutic approaches have not been compared with each other in large randomized trials. Only enzalutamide, apalutamide, and darolutamida have been evaluated in men whose only evidence of disseminated disease is an elevated or rising serum PSA.

[†] Docetaxel is also indicated for castration-sensitive disease in combination with androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer.

References:

1. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13:983.
2. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16:152.
3. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367:1187.
4. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016; 376:2465.

g) *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 é possível responder a esse quesito por falta de elementos acima descritos no relatório médico.

h) *considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, 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?*

RESPOSTA: Não é possível responder a esse quesito por falta de elementos acima descritos no relatório médico.

10) 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

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

nat.ceara@tjce.jus.br



3. Diretrizes - Guia de Bolso - Uma Referência Rápida para os Urologistas - Sociedade Brasileira de Urologia – 2017
4. Diretrizes – Câncer de Próstata SBOC – 2017
5. II Consenso Brasileiro sobre tratamento do câncer de próstata avançado – SBOC-2019
6. Parecer Técnico Científico - Enzalutamida para o tratamento de adenocarcinoma de próstata –CCATES
7. Guidelines on Prostate Cancer -EUA -ESTRO-SIOG - European Association of Urology 2019
8. MATEO, Joaquin et al. Managing nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. European urology, 2018.
9. Bula profissional XTANDI
10. DAWSON, Nancy A.; LEE, W. Robert; RICHIE, MEd Jerome P. Alternative endocrine therapies for castration-resistant prostate cancer.