



NOTA TÉCNICA NÚMERO 450

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Emilio de Medeiros Viana

15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0237127-45.2020.8.06.0001

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

04/08/2020

Data do Parecer: 14/08/2020

SUMÁRIO

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



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Avaliação tecnológica do uso do medicamento **enzalutamida** para paciente de 78 anos portador de câncer de próstata não metastático resistente à castração, com falha após tratamento com radioterapia, orquiectomia e bicalutamida.

2) Considerações teóricas

Depois do câncer de pele não melanoma, o câncer de próstata é o tipo de neoplasia mais frequente entre os homens em todas as regiões do Brasil. Estimam-se 65.840 casos novos de câncer de próstata para cada ano do triênio 2020-2022 no país, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer. Trata-se da segunda causa de morte por câncer em homens no Brasil, respondendo por mais de 14 mil óbitos por ano.

Se o câncer de próstata é diagnosticado precocemente, a terapia, quando indicada, tem intuito curativo e baseia-se em cirurgia ou radiação, associada ou não a terapia hormonal. Dosagens periódicas de PSA fazem parte do acompanhamento dos pacientes tratados e funcionam como marcador de cura.

Elevações de PSA durante o período de seguimento são denominadas recidivas bioquímicas. Quando não se identificam sítios de metástase aos exames de imagem, o tratamento da recidiva bioquímica é controverso. Para pacientes com critérios de alto risco, como tempo de duplicação de PSA inferior a 10 meses e características histológicas de prognóstico adverso, costuma-se indicar um tratamento hormonal que induza a redução da testosterona sérica a nível de castração, seja de forma cirúrgica (orquiectomia) ou medicamentosa (agonistas ou antagonistas de LHRH). O objetivo do tratamento da recidiva bioquímica em pacientes de alto risco é retardar o surgimento de metástases à distância e aumentar a sobrevida em longo prazo.



Uma vez que se detecta falha ao tratamento com a supressão de testosterona, tem-se o cenário denominado de câncer de próstata resistente à castração (CPRC). Nessa condição, o tempo mediano até o surgimento de metástases ósseas é de 25 a 30 meses. Uma vez que as metástases surgem, a neoplasia passa a ser considerada incurável. O prognóstico da doença metastática resistente à castração é reservado, com sobrevida mediana de aproximadamente 2 a 3 anos na maior parte dos estudos.

As opções de terapia subsequente para o doente com recidiva bioquímica após a falha à castração incluem um antiandrogênio de primeira geração, como a bicalutamida; a interrupção do antiandrogênio; cetozonazol; corticoterapia; e estrógeno, como o dietilestilbestrol. Contudo, nenhuma dessas estratégias mostrou prolongar a sobrevida em um estudo randomizado.

Novas opções hormonais no tratamento do câncer de próstata resistente à castração sem metástases à distância são a enzalutamida, a apalutamida e darolutamida. Os agentes mostraram retardar o aparecimento de metástases e aumentar a sobrevida global nesse cenário e passaram a ser consideradas a estratégia de eleição nos doentes com critérios de risco elevado, quando disponíveis.

Em caso de detecção de metástases clínicas, quimioterapia também passa a ser uma opção, com o uso de agentes como docetaxel, cabazitaxel e mitoxantrona.

3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

O papel da enzalutamida no câncer de próstata não-metastático resistente à castração foi avaliado no estudo de fase 3 PROSPER. Foram avaliados 1401 pacientes com elevação rápida de PSA (tempo de duplicação inferior a 10 meses). O grupo de pacientes incluído no estudo tinha características de doença similares aos da parte autora, à exceção da velocidade de PSA, que não foi reportada pelo médico assistente. Os homens foram randomizados de forma 2:1 para enzalutamida ou placebo. O agente experimental aumentou a sobrevida livre de metástase, desfecho primário do estudo, de 14,7 meses para 36,6 meses (Hazard Ratio [HR] 0,29; intervalo de confiança [IC] 95% 0,24-0,35; $P < 0,0001$). Houve também um aumento da



sobrevida mediana dos pacientes tratados com enzalutamida de 56,3 meses para 67,0 meses (HR 0,73; IC 95% 0,61-0,89; P=0,001). Os eventos adversos mais comumente encontrados entre os pacientes tratados com o medicamento incluíram fadiga (33%), hipertensão (12%), eventos cardiovasculares maiores (5%) e distúrbios mentais (5%). Os desfechos reportados pelos pacientes indicaram que a enzalutamida retardou a progressão de dor, a acentuação dos sintomas e a piora do performance status, em comparação com placebo (0,0).

Devido às evidências clínicas de alto nível, enzalutamida, assim como os novos agentes hormonais apalutamida e darolutamida, passaram a ser consideradas a estratégia preferencial de tratamento em pacientes com câncer de próstata não-metastático resistente à castração e alto risco de progressão de doença. Na indisponibilidade desses agentes, outras opções terapêuticas são consideradas.

O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), principal diretriz oncológica dos EUA, recomenda fortemente o uso de enzalutamida para pacientes com câncer de próstata resistente à castração e ausência de metástases, com tempo de duplicação de PSA inferior a 10 meses. Por outro lado, considera que o uso de outras manipulações hormonais, como cetozonazol, bicalutamida, flutamida, nilutamida, dietilestilbestrol, corticoide ou abstinência do antiandrogênio são alternativas terapêuticas razoáveis (NCCN).

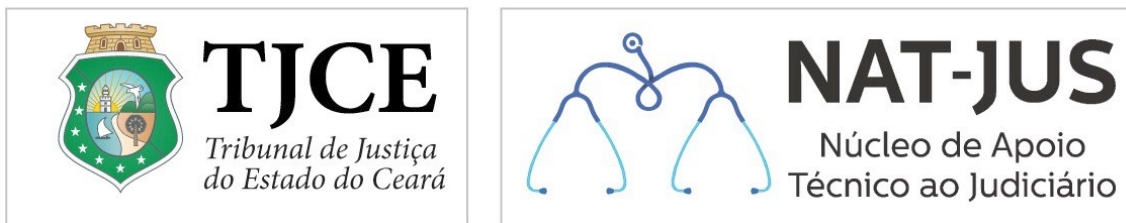
De forma similar, no II Consenso Brasileiro sobre Tratamento do Câncer de Próstata Avançado, 85% dos painelistas consideraram que o uso de manipulações endócrinas clássicas, como flutamida, dietilestilbestrol e cetozonazol, são uma estratégia adequada se os novos antiandrogênios, como a enzalutamida, não estiverem disponíveis.

4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	XTANDI®
----------------	---------

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

nat.ceara@tjce.jus.br



Princípio ativo	Enzalutamida
Registro ANVISA	177170006
Vencimento do registro	12/2029
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico ou Similar	Não
Apresentação	Cápsula mole de 40 mg
Laboratório	ASTELLAS FARMA BRASIL

Indicação conforme bula	<ul style="list-style-type: none"> homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica. homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que tenham recebido terapia com docetaxel. homens adultos com câncer de próstata não metastático resistente à castração.
-------------------------	---

*<https://consultas.anvisa.gov.br> (14) (Acesso 16 Mai 2020)

5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Não há deliberação sobre a incorporação da enzalutamida pela CONITEC, seja no cenário metastático ou no cenário resistente à castração, sem metástases.

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

O Ministério da Saúde, por meio da Portaria nº 498, de 11 de maio de 2016, aprovou as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata (13). O documento cita os estudos clínicos que demonstram atividade da enzalutamida no cenário da doença metastática – diferente, portanto, do caso do reclamante, que não possui metástases atualmente – e afirma que “tais resultados devem ser submetidos à análise pela CONITEC, em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade”. Não há menção sobre o papel da enzalutamida na doença resistente à castração sem metástases.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O medicamento enzalutamida não integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020. O fornecimento de medicamentos oncológicos pelo SUS é realizado através de Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC). A tabela de APAC não faz referência a medicamentos ou esquemas terapêuticos específicos, mas a situações tumorais e a indicações de tratamento, conforme codificado pelo Ministério da Saúde. No Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM dos SUS (SIGTAP; <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>) é possível ter acesso à codificação citada.

O cuidado ao paciente deve ser realizado nas Unidades ou Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACONs ou CACONs) em parceria com Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Os serviços de atendimento oncológico devem oferecer assistência integral e especializada ao paciente com câncer, incluindo procedimentos diagnósticos, radioterapia, quimioterapia, cirurgia oncológica, reabilitação, medidas de suporte e cuidados paliativos. Compete aos UNACONs e CACONs - públicos ou privados, com ou sem fins lucrativos - o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.

O SUS fornece procedimentos cirúrgicos para próstata, incluindo prostatectomia e orquiectomia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia. A APAC referente à segunda linha de hormonioterapia em câncer de próstata remunera ao serviço oncológico R\$ 147,10 por mês de tratamento, valor suficiente para cobrir estratégias hormonais como bicalutamida, mas não os novos antiandrogênicos como a enzalutamida ou a abiraterona (ver custo do tratamento no item 8, abaixo). Já a APAC correspondente à quimioterapia de câncer de próstata resistente à hormonioterapia remunera ao serviço de oncologia R\$ 1.062,65 mensalmente, o que cobre os custos de docetaxel, mas não de enzalutamida, abiraterona, cabazitaxel ou rádio-223. Além dos medicamentos, o valor da APAC deve ser suficiente para remunerar as demais medidas relacionadas à assistência integral do paciente, incluindo custos com



administração, pessoal, atendimentos de urgência, medidas de suporte e cuidados paliativos.

8) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 10/08/2020 (14).

	TABELA DE PREÇOS (R\$)			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	ICMS 0%				
Abiraterona	PF	PMC	PMVG [#]		
XTANDI® 40 mg 40 MG CAP MOLE CT ENVOL BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 120	9.299,66	12.381,26	7.375,42	7.477,85	89.734,27

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)]. Comunicado nº 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.

§ O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG, baseado na prescrição médica da parte autora.

9) Conclusões

O reclamante é portador de câncer de próstata não-metastático resistente à castração, já exposto a hormonioterapia de segunda linha com bicalutamida, mas em progressão bioquímica. Trata-se de um achado exclusivamente laboratorial, caracterizado pela elevação de PSA, mas sem sintomas clínicos atribuíveis à neoplasia ou outra repercussão orgânica. O tempo mediano até o surgimento de metástases é de cerca de dois anos, de forma que os pacientes podem se manter sem sintomas clínicos durante tempo prolongado. A partir do surgimento da disseminação metastática, a sobrevida mediana esperada é de mais 2 a 3 anos. Em pacientes com essa condição e tempo de duplicação de PSA inferior a 10 meses, o uso da enzalutamida mostrou aumentar de forma significativa a sobrevida livre de metástases

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

nat.ceara@tjce.jus.br



mediana (14,7 meses versus 36,6 meses) e a sobrevida mediana (56,3 meses versus 67,0 meses). Não há informação, no relatório do médico assistente, sobre a velocidade de duplicação do PSA da parte autora, de forma que não se pode afirmar que o doente seria elegível para o tratamento proposto. O emprego da enzalutamida nesse contexto é baseado em alto nível de evidência e sustentado por diretrizes internacionais. O custo anual do tratamento é estimado em R\$ 89.734,27. A incorporação da enzalutamida ao SUS não foi avaliada pela CONITEC. Diversas opções terapêuticas de baixo custo estão disponíveis, como flutamida, cetoconazol, estrógeno, corticoterapia ou interrupção temporária do antiandrogênio, ainda que não haja impacto em sobrevida documentado com essas intervenções.

10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame? O medicamento fora desenvolvido para o tipo de doença da parte autora ou trata-se de utilização a título de off label? Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Há contraindicação para a parte autora?

Há evidência científica, desde que se demonstre que o paciente tem velocidade de duplicação de PSA inferior a 10 meses, o que não está expresso no relatório do médico assistente. O medicamento foi desenvolvido para a doença da parte autora. É contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes do medicamento. Não há contraindicação para a parte autora.

b) Há algum critério/classificação, como, por exemplo, a ECOG, de estado de saúde do portador dessa doença? Se sim, qual seria a classificação da parte autora nesse critério?

O médico assistente cita que o paciente “não tem ECOG [performance status adequado] para tratamento com quimioterapia, que seria a droga disponibilizada pelo SUS”. Não deixa especificado, contudo, qual o escore ECOG do paciente. Registre-se



que quimioterapia, citada no relatório, não seria um tratamento indicado para a parte autora neste momento devido à ausência de metástases clínicas, mas que há outros tratamentos disponíveis.

c) O SUS fornece algum tratamento para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, quais? Já foram todos utilizados pela parte autora? Há possibilidade de substituição do medicamento pleiteado por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Sim. Fornece cirurgia (orquiectomia), hormonioterapia com análogo de LHRH ou com antiandrogênios periféricos como a bicalutamida e quimioterapia com docetaxel. O medicamento pleiteado pode ser substituído por intervenções de baixo custo, como flutamida, cetoconazol, estrógeno, corticoterapia ou pela interrupção temporária do antiandrogênio. Não há, contudo, impacto em sobrevida documentado com as alternativas citadas.

d) O fármaco prescrito somente prolonga a vida do paciente ou, além de prolongar, melhora a saúde e a qualidade de vida do mesmo? Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

A doença é incurável e o tratamento tem a meta de retardar o surgimento de metástases e a piora da qualidade de vida secundária à doença e de aumentar a sobrevida global.

e) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS? Haja vista que a rede credenciada recebe valores e benefícios do Estado para que realize os tratamentos oncológicos em UNACON ou CACON, a rede credenciada fornece o medicamento pedido pela parte autora? Se sim, onde ocorre a aplicação e/ou entrega do medicamento?

Tem registro na ANVISA, mas não é disponibilizado pelo SUS. A rede credenciada não fornece o medicamento devido ao custo excessivo em comparação com a remuneração oferecida pelo SUS.



f) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público? A cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia teria a mesma eficácia do que o fármaco requerido?

Cirurgia, radioterapia ou quimioterapia não estão indicados no presente caso. Há alternativas de baixo custo consideradas razoáveis por múltiplas diretrizes, como flutamida, corticoide, estrógeno ou interrupção temporária do antiandrogênio, ainda que não haja impacto documentado em sobrevida com essas opções. Uma vez que se desenvolvam metástases, quimioterapia também passaria a ser uma opção e estaria disponível no SUS.

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

Sim, a apalutamida e a darolutamida têm eficácia similar. Não há fármacos similares disponíveis pelo SUS.

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

Não.

i) Qual seria o custo anual com o tratamento requerido pelo paciente? Atentando-se para a prescrição do médico da parte autora.

R\$ 89.734,27.

j) 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?

A definição de imprescindibilidade é subjetiva. É possível dizer que o fármaco prescrito é uma opção sustentada pela melhor literatura médica, desde que o paciente tenha



tempo de duplicação de PSA inferior a 10 meses. É possível afirmar também que a condição atual do paciente tem baixo impacto em sua qualidade de vida, mas que se espera o surgimento de metástases em tempo mediano de 2 a 3 anos. A droga pleiteada retarda o tempo até metástases e melhora a sobrevida. A ausência de iminência de complicações e a disponibilidade de diversas alternativas de tratamento de baixo custo são fatores que contam contra a urgência do acesso a agentes não fornecidos pelo SUS nesse caso.

11) Referências

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
2. Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda. *XTANDI (enzalutamida)*.
3. Parker C, Gillissen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [published correction appears in *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(Suppl 5):v148] [published correction appears in *Ann Oncol*. 2018 Oct;29 Suppl 4:iv256]. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v69-v77.
4. NCCN Guidelines Version 2.2020. Prostate Cancer. In: nccn.org. Acessado em 16 de maio de 2020.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Próstata. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) – abril/2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_Adenocarcinoma_Prostata.pdf. Acessado em 10 de agosto de 2020.
6. Brasil. Agência Nacional e Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/ CMED/preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5839648/LISTA_CONFORMIDADE_



GOV_2020_04_v1.pdf/d791ceb6-d436-494e-9e25-59ea59c00b3e. Acesso em 10 de agosto de 2020.

7. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ministério da Saúde, 2020. <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>. Acesso em 10 de agosto de 2020.
8. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2465-2474.
9. Sasse AD, Dos Reis RB, Nogueira LM, et al. Second brazilian consensus on the treatment of advanced prostate cancer - a SBOC-SBU-SBRT panel review. *Int Braz J Urol*. 2019;45(3):449-458.
10. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2197-2206.