



NOTA TÉCNICA nº 332/2018

Tecnologia: Enzalutamida

Autor: E. D. P

Processo nº: 0301003-31.2018.8.24.0069

Comarca/Subseção Judiciária: Sombrio

Réu (s): Estado de Santa Catarina

Processo recebido em: 19/06/2018

Nota técnica emitida em: 26/06/2018

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Trata-se de paciente homem, 67 anos, com história de câncer de próstata submetido a cirurgia em maio de 2009 com diagnóstico de Adenocarcinoma Gleason 7 – EC:pT2cN0M0. No seguimento foi evidenciado aumento do PSA interpretado como falência bioquímica e recebeu radioterapia na loja prostática em outubro de 2010. Com novo aumento do PSA em março de 2012, iniciou bloqueio hormonal com medicamento Zoladex e em outubro de 2016, com novo aumento do PSA associou bloqueador periférico (bicalutamida).

No momento com novo aumento do PSA (1,06), solicita o medicamento enzalutamida. **Cabe salientar que o NAT-Jus/SC não localizou nos autos exames de imagem ou mesmo relato de doença metastática.**

É importante ressaltar que esta Nota Técnica foi elaborada com base no caso concreto do autor, considerando suas comorbidades, tratamentos prévios e medicamento pleiteado. A utilização desta Nota Técnica para casos semelhantes deve ser avaliada.

DESCRIÇÃO DA DOENÇA

CID10 C61 - Neoplasia maligna da próstata

O câncer prostático ou adenocarcinoma de próstata, doença que acomete o autor, é considerado um dos mais comuns tipos de neoplasias diagnosticados entre os homens. Em termos de valores absolutos, o câncer de próstata é o sexto tipo de neoplasia mais comum no mundo e o mais prevalente em homens, representando cerca de 10% do total de



neoplasias. No Brasil, em 2014, foram estimados 68.800 novos casos de câncer de próstata, o que corresponde a um risco de 70,42 novos casos a cada 100 mil homens¹. Sua patogenia ocorre via crescimento de células neoplásicas, impulsionado pela sinalização através do receptor andrógeno, o qual é regulado pela testosterona e di-hidrotestosterona. A maioria das neoplasias surgem na periferia da glândula prostática causando sintomas somente quando o tumor se desenvolve e comprime a uretra ou invade o esfíncter, ou mesmo o conjunto neurovascular da região. Sua incidência encontra-se em forte elevação em razão do 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). Entretanto, há três fatores de risco bem definidos para o câncer de próstata: idade, história familiar e indivíduos negros; outros fatores também são considerados, mas todos de menor relevância^{1,2}.

Os tratamentos deste tipo de neoplasia envolvem: resseção cirúrgica, radioterapia, privação androgênica e quimioterapia. A terapia de privação de andrógenos (hormonioterapia) é normalmente a escolha inicial de tratamento e envolve a inibição do crescimento do tumor, pelo fato de ser uma neoplasia hormônio dependente. Entretanto, ao longo do tempo (cerca de 18-24 meses) o tumor desenvolve resistência às terapias hormonais através de diferentes mecanismos, incluindo amplificação ou mutações pontuais no gene do receptor de andrógenos, bem como o desenvolvimento de caminhos de sinalizações alternativas, levando a refratariedade ao tratamento. O uso da quimioterapia originalmente se restringe ao tratamento da doença metastática avançada, refratária à hormonioterapia, e seu início normalmente está indicado quando os pacientes se tornam sintomáticos, sendo que quando indicada a quimioterapia, a supressão hormonal não deve ser suspensa².

TECNOLOGIA SOLICITADA

DCB: Enzalutamida	Forma farmacêutica: cápsulas gelatinosas moles
Classe terapêutica: antineoplásico	Concentração: 40 mg
Tempo de tratamento: uso contínuo	Posologia: 4 comprimidos ao dia
Indicação em bula³: tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração em adultos que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica. Além disso, também é indicado para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração em adultos que tenham recebido terapia com docetaxel.	



Registros: (X) ANVISA ⁴ (X) AUSTRÁLIA ⁵ (X) CANADÁ ⁶		
(X) ESTADOS UNIDOS ⁷ (X) REINO UNIDO ⁸ (X) UNIÃO EUROPEIA ⁹		
Avaliação pela CONITEC: () SIM, RECOMENDAÇÃO FAVORÁVEL		
() SIM, RECOMENDAÇÃO DESFAVORÁVEL (X) NÃO AVALIADO		
Cuidados no armazenamento: (X) Não () Sim, qual?		
Receituário de controle especial: (X) Não () Sim, qual?		
Histórico de solicitações do (a) paciente		
Possui investida no SUS via CEAF*?	Não (X) Sim ()	Se sim, qual:
Possui investida judicial?	Não (X) Sim ()	Se sim, qual:

*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.

Fonte: Sismedex e Mejud. Bula profissional do medicamento³ e receituário médico anexado aos autos (fls. 10).

SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

O medicamento enzalutamida foi inicialmente aprovado para uso em pacientes com câncer de próstata metastático após a falha da quimioterapia de acordo com o Estudo AFFIRM que randomizou 1199 pacientes. Neste estudo duplo cego comparado com placebo na razão 2:1, 800 pacientes receberam enzalutamida e 399 pacientes receberam placebo. A sobrevida global foi de 18,4 meses para o grupo da medicação e 13,6 meses para o grupo placebo (HR 0,63 com $p < 0,001$)¹⁰.

O estudo PREVAIL estudou a mesma medicação. A diferença foi o momento em que droga foi iniciada. Neste estudo a enzalutamida foi usada antes da quimioterapia, em pacientes com câncer de próstata metastático. Com 1717 pacientes incluídos, 872 pacientes receberam enzalutamida e 845 pacientes receberam placebo. Na análise de sobrevida planejada percebeu-se redução do risco de morte no grupo da enzalutamida em 29% (HR 0,71 $p < 0,001$). A sobrevida mediana foi de 32,4 meses *versus* 30,2 meses em favor da medicação. Houve redução do risco de progressão radiológica e atraso para início da quimioterapia no grupo que recebeu enzalutamida¹¹.

Com os resultados dos estudos AFFIRM e PREVAIL o uso de enzalutamida foi permitido após a quimioterapia ou antes da quimioterapia. Ressalta-se que nesses estudos os pacientes apresentavam resistência à castração e doença metastática^{10,11}.

O uso de enzalutamida em pacientes com falência bioquímica sem metástases foi avaliado no estudo STRIVE. Neste ensaio de fase II os pacientes foram randomizados na razão 1:1 para receber enzalutamida 160 mg/dia ou bicalutamida 50 mg/dia. Com 396 pacientes incluídos foram alocados 198 em cada braço. Resumindo os resultados tem-se que o grupo da enzalutamida reduziu o risco de progressão ou morte em 76% (HR 0,24



ESTADO DE SANTA CATARINA

NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO – NAT-Jus/SC

Rua Esteves Júnior, 390, Térreo, Centro, Florianópolis/SC, CEP 88.015-130

E-mail: nat@saude.sc.gov.br

$p < 0,001$). O tempo livre de progressão foi de 19,4 meses *versus* 5,7 meses em favor da enzalutamida¹². Trata-se de estudo de fase II, que tem poder estatístico limitado para alterar a prática clínica. A dose da droga de comparação – bicalutamida – usada neste estudo foi de 50 mg ao dia, no entanto a dose original aprovada era de 150 mg ao dia. Os resultados deste estudo são extremamente promissores e motivaram a realização do estudo de fase III PROSPER¹³ que avaliou somente pacientes resistentes a castração sem metástases. Neste estudo pacientes assintomáticos sem metástases e com tempo para duplicação do PSA menor ou igual a 10 meses foram selecionados. O valor do PSA deve ser maior ou igual a 2,0 ng/ml. O objetivo primário foi a sobrevida livre de metástases e o resultado foi de 36,6 meses com enzalutamida + bloqueio hormonal *versus* 14,7 meses para bloqueio hormonal isolado (HR 0,29 $P < 0,0001$). Os objetivos secundários foram PSA, tempo para próxima terapia anti-neoplásica, e sobrevida global. Percebeu-se 93% de redução de risco de aumento do PSA com uso da medicação. O tempo para próxima terapia anti-neoplásica foi de 39,6 meses *versus* 3,9 meses e os dados de sobrevida global ainda não estão maduros¹³. No entanto, essa indicação não consta em bula e ainda não está aprovada no Brasil.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A medicação pleiteada, qual seja, enzalutamida, está aprovada para pacientes com câncer de próstata resistente a castração e com metástases ósseas, linfonodais ou tecidos moles (incluindo pulmão, fígado, adrenais, massa pélvica, por exemplo) e pode ser usada antes ou após a quimioterapia de primeira linha.

Cabe salientar que o NAT-Jus/SC não localizou nos autos exames de imagem ou mesmo relato de doença metastática. A indicação de enzalutamida para pacientes sem doença metastática foi testada positivamente no âmbito do estudo PROSPER¹³, supracitado, porém aguarda análise e aprovação das autoridades brasileiras para uso na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Procolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Adenocarcinoma de próstata. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_Adenocarcinoma_Prostata.pdf. Acesso em: 25/06/2018.
2. Brasil. Portal Saúde Baseada em Evidências. Plataforma Dynamed. Disponível em: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114483/Prostate-cancer>. Acesso em: 25/06/2018.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/ila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=19954772017&pIdAnexo=9595921. Acesso em: 25/06/2018.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. Disponível em:



ESTADO DE SANTA CATARINA

NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO PODER JUDICIÁRIO – NAT-Jus/SC

Rua Esteves Júnior, 390, Térreo, Centro, Florianópolis/SC, CEP 88.015-130

E-mail: nat@saude.sc.gov.br

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351057866201305/?substancia=25570>. Acesso em: 25/06/2018.

5. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=210494. Acesso em: 25/06/2018.

6. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: <https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=3981&query=XTANDI>. Acesso em: 25/06/2018.

7. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Acesso em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Acesso em: 25/06/2018.

8. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3203>. Acesso em: 25/06/2018.

9. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human_med_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Acesso em: 25/06/2018.

10. Sher HI, Fizazi K, Saad F, Tallin ME, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Eng J Med 2012 Sep 27;367(13):1187-97.

11. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D.E., Lortot Y, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. N Eng J Med 2014;371:424-33.

12. Penson D, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. Enzalutamide versus Bicalutamide in Castration-REsistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. J Clin Onc 2016; 34 (18), 2098-2106.

13. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC). J Clin Oncol. 2018;36 (suppl 6S; abstr 3).

Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário - NAT-Jus/SC

Portaria nº 643, de 12/07/2017

Convênio TJ/SES/SC nº 174/2015