

**C**ATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS  
SE 21/2017**

## **Enzalutamida para o tratamento de adenocarcinoma de próstata**

**Belo Horizonte  
Julho - 2017**

Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)

UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS



2017. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E  
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Michael Ruberson Ribeiro da  
Silva

Mestre em Medicamentos e  
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Enzalutamida (Xtandi®).

**Indicação na bula:** 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 indicado para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração em adultos que tenham recebido terapia com docetaxel.

**Pergunta:** Enzalutamida é eficaz e segura para o tratamento do adenocarcinoma de próstata?

**Evidências:** Foram incluídas 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 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.

**Conclusões:** Enzalutamida foi aprovada pela ANVISA, FDA e EMA. 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. Estudos de comparação direta são necessários para confirmar estes resultados e demonstrar os benefícios e riscos de enzalutamida

em comparação com medicamentos utilizados para o tratamento do câncer de próstata.

## CONTEXTO

O adenocarcinoma de próstata é o principal tipo de “câncer de próstata” e corresponde a mais de 95% dos casos. 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 <sup>(1)</sup>.

### **1-População acometida:**

Pacientes com adenocarcinoma de próstata.

### **2-Prevalência/Incidência:**

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. As taxas de incidência desse tipo de câncer são cerca de seis vezes maiores nos países desenvolvidos, quando comparadas aos países em desenvolvimento. No Brasil, foram estimados 61.200 casos novos de câncer de próstata em 2016, o que corresponde a um risco de 61,62 casos novos a cada 100 mil homens. Os maiores fatores de risco identificados para o câncer de próstata são: idade, história familiar de câncer e etnia/cor da pele. Entretanto, a idade é o único fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento do câncer de próstata. A maioria dos cânceres de próstata é diagnosticada em homens acima dos 65 anos, sendo que menos de 1% é diagnosticado em homens abaixo dos 50 anos. Com relação à história familiar, aproximadamente 25% dos casos diagnosticados apresentam história familiar de câncer de próstata. Há diferenças regionais marcantes em sua incidência, com maior concentração nas regiões Sul e Sudeste do Brasil <sup>(2,3)</sup>. 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). Paralelamente, observa-se uma diminuição de sua taxa de mortalidade devido à melhora da eficácia dos tratamentos <sup>(1)</sup>.

### 3-Curso da doença:

A maioria dos pacientes é assintomática. O estadiamento do adenocarcinoma de próstata para definição do estágio da doença é determinado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), no qual são utilizados os critérios T (tumor), N (linfonodo) e M (metástases) e a graduação histopatológica usando-se o escore de Gleason<sup>(1)</sup>. Os estadiamento conforme a classificação TNM possíveis para a doença são:

Tabela 1. Estadiamento da doença conforme classificação TNM.

<b>Estádio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>I</b>	T1, T2a	N0	M0
<b>II</b>	T2b, T2c	N0	M0
<b>III</b>	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
<b>IV</b>	Qualquer T	N1	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

**M0** = ausência de metástase a distância; **M1** = Metástase a distância; **N0** = Ausência de metástase em linfonodo regional. **N1** = Metástase em linfonodo regional. **T1** = Tumor clinicamente inaparente, não palpável nem visível por meio de exame de imagem. **T2a** = Tumor que envolve uma metade de um dos lobos ou menos. **T2b** = Tumor que envolve mais da metade de um dos lobos, mas não ambos os lobos. **T2c** = Tumor que envolve ambos os lobos. **T3** = Tumor que se estende através da cápsula prostática. **T4** = Tumor que está fixo ou que invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais: esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus, e/ou parede pélvica.

O escore de Gleason é baseado em dois dos padrões encontrados ao exame microscópico da próstata: Um, chamado de padrão primário, representa a maior parte encontrada, sendo classificado em 5 graus de diferenciação; o outro, o padrão secundário, representa a menor parte encontrada e é também classificado em 5 graus. Com a soma dos respectivos graus obtém-se o escore de Gleason <sup>(1)</sup>.

Considerando que a doença local é passível de terapia definitiva e o paciente com câncer de próstata metastático tem uma sobrevida em cinco anos de 20% a

25%, o diagnóstico precoce para diminuir a mortalidade geral é essencial. O antígeno específico da próstata foi aprovado em 1994 para identificar homens assintomáticos para câncer de próstata. Juntamente com o exame retal digital (DRE), a triagem de PSA levou a uma maior detecção de câncer de próstata, e muitos argumentaram que isso contribuiu diretamente para a redução de 40% na mortalidade relacionada ao câncer de próstata nas últimas duas décadas <sup>(1)</sup>.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**1-Nome da tecnologia:** Xtandi ®

**2-Princípio ativo:** Enzalutamida

**3-Registro na ANVISA:**

Sim, para esta indicação. Registro: 177170006. Validade: 12/2019.

XTANDI é indicado 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.

XTANDI é indicado para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração em adultos que tenham recebido terapia com docetaxel<sup>(4)</sup>.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

**4-Registro em outras agências internacionais:**

a) FDA

Sim       Não

XTANDI é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração que receberam previamente docetaxel <sup>(5)</sup>.

b) EMA

Sim       Não

XTANDI é 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 de androgênio em que a quimioterapia ainda não está clinicamente indicada.

XTANDI é indicado para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração cuja doença progrediu durante ou após a terapia com docetaxel <sup>(6)</sup>.

## OPÇÕES DE TRATAMENTO

### 1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

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 <sup>(7)</sup>:

- Docetaxel<sup>1</sup> com prednisona;
- Abiraterona com prednisona;
- Enzalutamida;
- Radium-223 para metástase óssea sintomática;
- Cabazitaxel<sup>2</sup> com prednisona;
- Sipuleucel-T;
- Quimioterapia alternativa (mitoxantrona com prednisona);

---

<sup>1</sup> Quimioterápico (antineoplásico)

<sup>2</sup> Quimioterápico (antineoplásico)

- Outras terapias hormonais secundárias (antiandrogênio, cetoconazol ± hidrocortisona, dietilestilbestrol 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 <sup>(8)</sup>.

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 <sup>(8)</sup>.

Enzalutamida deve ser considerada em pacientes com câncer de próstata resistente a castração como um tratamento de segunda linha efetivo devido ao seu benefício na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão radiográfica e qualidade de vida <sup>(8)</sup>.

Cabazitaxel deve ser considerado como um tratamento efetivo de segunda linha após o docetaxel <sup>(8)</sup>.

Docetaxel de segunda linha pode ser considerado em pacientes que responderam anteriormente ao docetaxel. Caso contrário, o tratamento é adaptado ao paciente individualmente <sup>(8)</sup>.

Radium-223 deve ser considerado em pacientes com câncer de próstata resistente a castração com metástases ósseas devido ao seu benefício na sobrevida global, qualidade de vida e dor <sup>(8)</sup>.

**2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):**

Sim

Não

**3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):**

A dose diária definida (DDD) para a enzalutamida na Organização Mundial de Saúde (OMS) não está definida <sup>(9)</sup>. De acordo com a bula do fabricante do produto. A dose recomendada do medicamento é 160 mg (quatro cápsulas de 40 mg como dose oral única diária (6)). O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 21 de junho de 2017, para os ICMS de 18% e com o imposto desonerado (ICMS de 0%).

**Tabela 1. Preço mensal estimado do tratamento com enzalutamida.**

ICMS	Apresentação	Preço mensal
0%	120 cápsulas gelatinosas mole de 40mg	R\$6.775,93
18%		R\$8.490,99

**4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos):** Não se aplica

**5-Principal objetivo do tratamento:**

Marque as opções que julgar necessário

Cura da doença

Redução de surtos

Estabilização do paciente

Manutenção do tratamento de uma condição crônica

Outros:

## BUSCA DE EVIDÊNCIAS

**Data da busca (1): 14/07/2017**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (1):**

Enzalutamida é eficaz e segura para o tratamento do adenocarcinoma de próstata?

Base pesquisada: PUBMED

**Data da busca (2): 14/07/2017**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (2):**

Enzalutamida é eficaz e segura para o tratamento do adenocarcinoma de próstata?

Base pesquisada: Cochrane

## RESULTADOS COMPILADOS

Foram incluídas 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<sup>3</sup>.

Zhang et al. (2017) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise de comparação indireta para avaliar a eficácia, tolerabilidade e a administração sequencial de enzalutamida em comparação com o acetato de abiraterona<sup>4</sup> em indivíduos com câncer de próstata metastático resistentes a hormonioterapia. As buscas foram realizadas nas bases de dados EMBASE, MEDLINE e Web of Science. A revisão incluiu ensaios clínicos de fase III publicados de abiraterona ou enzalutamida e estudos sobre a administração em sequência das drogas.

---

<sup>3</sup> Ou castração hormonal.

<sup>4</sup> (Abiraterona mais prednisona x placebo mais prednisona) em comparação com (enzalutamida x placebo).

Comparações indiretas entre abiraterona e enzalutamida não mostraram diferenças estatisticamente significantes para o desfecho sobrevida global em cenários de pré-quimioterapia e pós-quimioterapia [hazard ratio (HR): 0,90, intervalo de confiança (IC) 95% 0,73-1,11; HR: 0,85, IC 95% 0,68-1,07]. Enzalutamida demonstrou ser melhor do que abiraterona antes e depois da quimioterapia em relação aos desfechos secundários: tempo para a progressão do antígeno prostático (PSA) [HR: 0,34, IC 95% 0,28-0,42 (antes da quimioterapia); HR: 0,40, IC 95% 0,30-0,53 (após a quimioterapia)], sobrevida livre de progressão radiográfica [HR: 0,37, IC 95% 0,28-0,48 (antes da quimioterapia); HR: 0,61, IC 95% 0,50-0,74 (após a quimioterapia)] e taxa de resposta PSA [OR: 18,29, IC 95% 11,20-29,88 (antes da quimioterapia); OR: 10,69, IC 95% 3,92-29,20 (após a quimioterapia)]. Não foram observadas diferenças entre o tempo para a progressão de dor e tempo para primeiro evento relacionado ao esqueleto. Ocorreram eventos adversos em quase todos os pacientes incluídos (98,1% - 99,3%), e aqueles de grau 3 ou superior representaram 43,1% a 60,4% de todos os eventos. Um dos eventos adversos mais comuns relatados, a fadiga, foi relativamente mais comum entre os pacientes que receberam abiraterona (39,7% - 47,0%) em comparação com enzalutamida (33,6% - 35,6%). Seis dos 1672 pacientes tratados com enzalutamida tiveram convulsões, enquanto nenhum paciente com abiraterona teve convulsão. Quanto a sequência de administração em pacientes pós-quimioterapia, a mediana de sobrevida global foi de 9,7 meses (IC 95%, 6,0-13,4) ou 7,4 meses (IC 95%, 6,8-8,1) quando foram tratados com abiraterona após enzalutamida ou com enzalutamida após abiraterona, respectivamente. Sobrevida livre de progressão para avaliar a sequência de administração dos medicamentos foi definida como o tempo sem PSA, progressão radiográfica e sintomática. A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 3,2 meses (IC 95% 2,1-4,3) ou 2,9 meses (IC 95% 2,4-3,4) quando foram tratados com abiraterona após enzalutamida ou com enzalutamida após abiraterona, respectivamente. Estudos de comparação direta são necessários para determinar a sequência ideal desses agentes. Em resumo, 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 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 <sup>(10)</sup>.

Graff et al. (2016) realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multinacional (PREVAIL) de enzalutamida oral 160 mg/dia (N = 872) versus placebo (N = 845) em homens com câncer de próstata metastático resistente à castração virgens de tratamento com quimioterapia. A sobrevida global e a sobrevida livre de progressão radiográfica foram desfechos co-primários. A análise de subgrupos de homens com idade  $\geq 75$  anos (idosos) e homens com idade  $< 75$  anos foi realizada. No subgrupo idoso (N = 609), 317 pacientes receberam enzalutamida e 292 receberam placebo e em pacientes  $< 75$  anos de idade (N = 1108), 555 receberam enzalutamida e 553 receberam placebo. Na análise interina, houve menos mortes entre pacientes idosos [100/317 (31,5%)] no braço enzalutamida do que no braço placebo [129/292 (44,2%)]. Em pacientes idosos, a duração mediana da sobrevida global foi de 32,4 meses [intervalo de confiança de 95% (IC) 27,7 - ainda não alcançado] no braço enzalutamida e 25,1 meses (IC 95% 22,6-28,0) no grupo placebo [Hazard ratio (HR) = 0,61; IC 95%: 0,47-0,79; P = 0,0001]. Em pacientes idosos, o tratamento com enzalutamida foi associado a uma redução no risco de progressão radiográfica ou morte [mediana ainda não alcançada no braço de enzalutamida (IC 95% 12,3- ainda não alcançado) versus 3,7 meses no grupo placebo (IC 95% 3,6-5,3); HR = 0,17; IC 95%: 0,12-0,24; P  $< 0,0001$ ]. Melhorias semelhantes na duração mediana da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão radiográfica foram detectadas no braço enzalutamida versus o grupo placebo em pacientes com idade  $< 75$  anos. A incidência de eventos adversos graves foi semelhante entre os dois grupos etários, exceto por uma maior incidência de quedas entre pacientes idosos do que os pacientes mais jovens [84/609 (13,8%) versus 62 / 1106 (5,6%)] e entre pacientes idosos que receberam enzalutamida do que aqueles que receberam placebo [61/317 (19,2%) versus 23/292 (7,9%)]. Conclui-se que os idosos se beneficiaram do tratamento com enzalutamida em termos de sobrevida

global e sobrevida livre de progressão radiográfica. A enzalutamida foi bem tolerada no subgrupo idoso e naqueles com idade <75 anos. A idade e o tratamento com enzalutamida foram associados a uma maior incidência de quedas <sup>(11)</sup>.

Sher et al. (2012) conduziram um estudo de fase III, duplo cego, controlado por placebo, que incluiu 1199 homens com câncer de próstata resistente à castração após quimioterapia, de acordo com o escore de status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) e a intensidade da dor. Foram randomizados, em proporção de 2:1, para enzalutamida oral a uma dose de 160 mg por dia (800 pacientes) ou para placebo (399 pacientes). O desfecho primário foi a sobrevida global. O estudo foi interrompido após uma análise interina planejada no momento de 520 mortes. A sobrevida global média foi de 18,4 meses (intervalo de confiança de 95% [IC95%], 17,3 - não alcançado) no grupo enzalutamida versus 13,6 meses (IC 95%, 11,3 Para 15,8) no grupo placebo (razão de risco para morte [HR], 0,63; IC 95%, 0,53 a 0,75; P <0,001). Foi observada superioridade da enzalutamida em relação ao placebo em relação a todos os desfechos secundários: proporção de pacientes com indução no nível de antígeno prostático específico (PSA) em 50% ou mais (54% vs. 2%, P <0,001), taxa de resposta dos tecidos moles (29% versus 4%, P <0,001), taxa de resposta da qualidade de vida (43% vs. 18%, P <0,001), tempo de progressão do PSA (8,3 vs. 3,0 meses, razão de risco, 0,25; P <0,001), sobrevida livre de progressão radiográfica (8,3 contra 2,9 meses, razão de risco, 0,40; P <0,001) e tempo para o primeiro evento relacionado ao esqueleto (16,7 vs. 13,3 meses; razão de risco, 0,69; P <0,001). As taxas de fadiga, diarreia e ondas de calor foram maiores no grupo enzalutamida. Foram notificadas convulsões em cinco pacientes (0,6%) que receberam enzalutamida. A enzalutamida prolongou significativamente a sobrevida global de homens com câncer de próstata metastático resistente à castração após a quimioterapia em comparação com placebo <sup>(12)</sup>.

## ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O Sistema Único de Saúde (SUS) apresenta Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento do adenocarcinoma de próstata <sup>(1)</sup>.

Para o tratamento do câncer de próstata resistente a hormonioterapia (castração) o PCDT relata que <sup>(1)</sup>:

- Estudos recentes têm sugerido o uso de quimioterapia paliativa concomitante à hormonioterapia como primeira linha terapêutica do câncer de próstata recém-diagnosticado e com grande volume tumoral (metástase visceral; quatro ou mais lesões ósseas metastáticas, sendo pelo menos uma fora da pelve), devendo essa conduta ser analisada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) em termos de eficácia, efetividade e custo-efetividade.
- Para pacientes assintomáticos, a quimioterapia é experimental, restrita a ensaios clínicos.
- O fármaco de escolha no tratamento do câncer de próstata metastático, refratário à hormonioterapia e sintomático, é o docetaxel a cada 3 semanas associado a prednisona.
- O uso da enzalutamida mostrou um benefício na sobrevida livre de progressão radiográfica, 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 PCDT também apresenta resultados de outros estudos para mitoxantrona, carbazitaxel com predinisona, cetoconazol e abiraterona.

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, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC<sup>(13)</sup>.

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<sup>(14)</sup>.

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<sup>(15)</sup>.

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) sob as seguintes codificações<sup>(16)</sup>:

**Tabela 2. Procedimentos para o tratamento do câncer de próstata registrados na tabela do SIGTAP.**

<b>Código</b>	<b>Procedimento</b>
<b>TRATAMENTO CIRÚRGICO</b>	
04.09.03.002-3	Prostatectomia suprapúbica
04.09.03.003-1	Prostatovesiculectomia radical
04.09.03.004-0	Ressecção endoscópica de próstata
04.09.04.014-2	Orquiectomia subcapsular bilateral
04.16.01.012-1	Prostatectomia em oncologia
04.16.01.013-0	Prostatovesiculectomia radical em oncologia
<b>RADIOTERAPIA</b>	
	Tratamento de dor/metástase óssea com radiossótopo
03.03.12.005-3	(por paciente - exceto câncer de tireoide)
03.04.01.006-5	Braquiterapia com iodo-125/ouro-198.
03.04.01.007-3	Braquiterapia de alta taxa de dose (por inserção)
03.04.01.009-0	Cobaltoterapia (por campo)
	Internação para radioterapia externa
03.04.01.011-1	(cobaltoterapia/acelerador linear)
	Radioterapia com acelerador linear só de fótons (por
03.04.01.028-6	campo)
	Radioterapia com acelerador linear de fótons e
03.04.01.029-4	elétrons (por campo)
<b>PROCEDIMENTOS SECUNDÁRIOS</b>	
03.04.01.008-1	Verificação por imagem em radioterapia
03.04.01.015-4	Máscara/imobilização personalizada (por tratamento)
03.04.01.018-9	Planejamento complexo (por tratamento)
	Planejamento de braquiterapia de alta taxa de dose
03.0-4.01.0197	(por tratamento)
03.04.01.030-8	Colimação personalizada
03.04.01.031-6	Planejamento tridimensional (por tratamento)
	Narcole para braquiterapia de alta taxa de dose (por
03.04.01.034-0	procedimento)
<b>QUIMIOTERAPIA PALIATIVA - ADULTO</b>	
	Hormonioterapia do adenocarcinoma de próstata
03.04.02.007-9	avançado - 1ª linha)
	Hormonioterapia do adenocarcinoma de próstata
03.04.02.006-0	avançado - 2ª linha
	Quimioterapia do adenocarcinoma de próstata
03.04.02.008-7	resistente a hormonioterapia
<b>QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOAJUVANTE/CITORREDUTORA) - ADULTO</b>	
	Hormonioterapia prévia à radioterapia externa do
03.04.04.020-7	adenocarcinoma de próstata
<b>QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) - ADULTO</b>	
	Hormonioterapia adjuvante à radioterapia externa do
03.04.05.034-2	adenocarcinoma de próstata

## RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

### □ CADTH

O Comitê de especialistas do CADTH recomendou o financiamento de enzalutamida (Xtandi) para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático **resistente à castração que progrediram com quimioterapia à base de docetaxel**. O financiamento deve ser para pacientes com **status de performance ECOG  $\leq 2$  e sem fatores de risco para convulsões**. O Comitê fez essa recomendação porque enzalutamida possui um benefício clínico líquido em comparação com o placebo e é marginalmente custo-efetiva em comparação com os melhores cuidados de suporte. Além disso, enzalutamida seria uma alternativa para abiraterona para pacientes na configuração pós-docetaxel, mas não seria uma terapia complementar para o tratamento de abiraterona. O Comitê também considerou que, apesar das limitações da comparação indireta, a relação custo-efetividade da enzalutamida é provavelmente comparável à custo-efetividade da abiraterona, com base nas melhores estimativas de custo-efetividade e assumindo preços similares das duas terapias <sup>(17)</sup>.

O Comitê de especialistas do CADTH recomendou o financiamento de enzalutamida (Xtandi) condicionado a melhora do custo-efetividade a um nível aceitável. O financiamento deve ser para pacientes assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos com câncer de próstata metastático resistente à castração que apresentaram evidencia de progressão da doença com terapia de privação androgênica **que não receberam quimioterapia previamente e com status de performance ECOG 0 ou 1 sem risco para convulsões**. O tratamento deve ser realizado até a progressão da doença ou o início da quimioterapia. O Comitê fez essa recomendação porque enzalutamida tem um benefício clínico líquido comparado com placebo, baseado na melhora da sobrevida global e no perfil de toxicidade administrável. Entretanto, no preço submetido, enzalutamida não foi considerada custo-efetiva quando comparada com o placebo. Na ausência de comparações diretas de efetividade clínica com abiraterona e predinisona, a incerteza na análise econômica é

muito grande para o Comitê determinar o benefício clínico líquido e o custo efetividade da enzalutamida em comparação com abiraterona e predinisona <sup>(18)</sup>.

#### □NICE

A enzalutamida é recomendada, dentro da sua autorização de comercialização, como uma opção para o tratamento do câncer de próstata metastático hormônio-refratário:

- Em pessoas que são assintomáticas ou ligeiramente sintomáticas após falha com a terapia de privação de androgênio e antes da quimioterapia ser indicada.
- E apenas quando a empresa fornecer o desconto acordado no esquema de acesso ao paciente.

O Comitê concluiu que, com esses pressupostos, a relação custo-efetividade incremental (ICER) para a enzalutamida em comparação com os melhores cuidados de suporte provavelmente seria entre £ 31.600 e £ 34.800 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). Esse intervalo dependia do método utilizado para ajustar estimativas de sobrevida para tratamentos ativos não utilizados no sistema nacional de saúde. Além disso, era provável que fosse mais próximo da parte inferior desta faixa. O Comitê concluiu que a enzalutamida é inovadora e que, tendo em conta fatores, que não foram totalmente contabilizados na modelagem, concordaram que o ICER para enzalutamida em comparação com o melhor cuidado de suporte era inferior a £ 30,000 por QALY ganho, e a enzalutamida poderia ser considerada custo-efetiva <sup>(19)</sup>.

Enzalutamida é recomendada dentro de sua autorização de comercialização como uma opção para o tratamento de câncer de próstata metastático hormônio-refratário em adultos cuja doença tenha progredido durante ou após a quimioterapia contendo docetaxel, somente se o fabricante fornecer enzalutamida com o desconto acordado no esquema de acesso ao paciente. O Comitê concordou que a enzalutamida deveria ser comparada com abiraterona para pacientes que receberam um curso de quimioterapia citotóxica contendo docetaxel e com melhores cuidados de suporte para pacientes que receberam dois ou mais regimes de quimioterapia citotóxica. Para os pacientes que receberam um curso de quimioterapia citotóxica, o Comitê

observou que a análise refletindo os seus pressupostos, mas não o desconto real do esquema de acesso ao paciente para abiraterona, proporcionou uma relação incremental de custo-efetividade (ICER) de £ 22,600 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY) ganho para enzalutamida em comparação com abiraterona. O Comitê aceitou que este ICER estava associado à incerteza, mas, no saldo, ficou satisfeito que ficaria abaixo de £ 30,000 por QALY ganho. O Comitê observou que, levando em consideração o esquema correto de acesso ao paciente para abiraterona, não alteraria sua conclusão. Para os pacientes que receberam 2 ou mais cursos de quimioterapia, o Comitê observou que os ICERs para enzalutamida em comparação com os melhores cuidados de suporte estavam entre £ 45,500 e £ 48,000 por QALY ganho. O Comitê concordou que a enzalutamida seria considerada um tratamento de fim de vida para este subgrupo e que a magnitude do peso adicional que deveria ser atribuído aos benefícios de QALY justificaria que a enzalutamida fosse recomendada como custo-efetiva. O Comitê não viu evidências suficientes para fazer recomendações sobre a eficácia clínica e econômica do uso sequencial de enzalutamida e abiraterona <sup>(20)</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Enzalutamida foi aprovada pela ANVISA, FDA e EMA. Foram incluídas 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. De acordo os resultados da revisão sistemática, 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 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. Estudos de comparação direta são necessários para confirmar os resultados da comparação indireta e demonstrar os benefícios e riscos de enzalutamida em comparação com medicamentos utilizados para o tratamento do câncer de próstata.

## REFERÊNCIAS

1. 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)>. Acesso em 12 jul 2017.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA. Rio de Janeiro 2014. p. 124.
3. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, Baili P, Rachet B, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Weir HK, Elwood JM, Tsukuma H, Koifman S, E Silva GA, Francisci S, Santaquilani M, Verdecchia A, Storm HH, Young JL; CONCORD Working Group. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol.* 2008 Aug;9(8):730-56. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70179-7.
4. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de produtos. Medicamentos e hemoderivados. Astellas Pharma Inc. Xtandi (enzalutamida). Bula do Profissional. Disponível em:<[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=21375272016&pIdAnexo=3780816](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=21375272016&pIdAnexo=3780816)>. Acesso em: 12 jul 2017.
5. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. Xtandi (enzalutamide). Approval. Label approved on 31/08/2012. Disponível em:<[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/203415lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203415lbl.pdf)>. Acesso em: 12 jul 2017.

6. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Xtandi (enzalutamide): EPAR - Product Information. Last update 21/06/17. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002639/WC500144996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf)>. Acesso em: 12 jul 2017.
7. 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)>. Acesso em: 12 jul 2017.
8. 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)>. Acesso em: 14 jul 2017
9. 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.
10. Zhang W, Wu TY, Chen Q, Shi XL, Xiao GA, Zhao L, Xu CL, Zhou T, Sun YH. Indirect comparison between abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Asian J Androl.* 2017 Mar-Apr;19(2):196-202. doi: 10.4103/1008-682X.178483.
11. 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-

naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol.* 2016 Feb;27(2):286-94. doi: 10.1093/annonc/mdv542.

12. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <[conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/ddt\\_Carcinoma-CelRenais\\_2014.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Carcinoma-CelRenais_2014.pdf)>. Acesso em: 14 jul 2017.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde - Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
15. Governo do Estado do Paraná. Secretaria da Saúde. Medicamentos Oncológicos. Disponível em: <[www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=3064](http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=3064)>. Acesso em: 22 mai 2017.
16. Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 14 jul 2017.

17. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Xtandi for metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. May 29, 2013. Disponível em: < <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-xtandi-fn-rec.pdf> >. Acesso em: 12 jul 2017.
  
18. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Xtandi First Line mCRPC. April 15, 2015. Disponível em: < [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_enzalutamide\\_xtandi\\_1stln\\_mcrpc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_enzalutamide_xtandi_1stln_mcrpc_fn_rec.pdf) >. Acesso em: 12 jul 2017.
  
19. 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-hormonerelapsed-prostate-cancer-before-chemotherapy-is-indicated-pdf-82602794279365> > Acesso em: 13 jul 2017.
  
20. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. Published date: 23 July 2014. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta316/resources/enzalutamide-for-metastatic-hormonerelapsed-prostate-cancer-previously-treated-with-a-docetaxelcontaining-regimen-pdf-82602429802693>> Acesso em: 12 jul 2017.