



**NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS
PARECER TÉCNICO**

ACETATO DE GOSSERRELINA/CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO

PROCESSO: 0755242-19.2019.8.07.0016

1. PACIENTE:

1.1. Nome: V.C.O.

1.2. Resumo da história clínica: Conforme relatório médico assinado pelo Dr. Clóvis Jacinto da Silva (CRM-DF 7857), o requerente é paciente de 72 anos, portador de adenocarcinoma de próstata metastático, sem referência à temporalidade do diagnóstico, nem aos locais de metástase. Relata que o paciente já iniciou tratamento com Zoladex 10,8mg, via subcutânea, a cada 3 meses, sem referência a resposta ao tratamento. Solicita fornecimento da medicação Zoladex 10,8mg, via subcutânea, a cada 3 meses, continuamente.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA:

2.1. Tipo da Tecnologia: Medicamento

2.2. Princípio Ativo: Acetato de Gosserrelina

2.3. Registro na ANVISA?

	Nome Comercial	Princípio Ativo	Registro	Processo	Nome da Empresa Detentora do Registro – CNPJ	Situação	Vencimento
<input type="checkbox"/>	ZOLADEX	ACETATO DE GOSSERRELINA	116180043	25001.003645/87	ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA - 60.318.797/0001-00	Válido	07/2023

2.4.O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS? Sim

2.5. Outras tecnologias disponíveis no SUS: Eligard (Acetato de Leuprorrelina) 22,5mg, via subcutânea, a cada 3 meses; orquiectomia.

2.6. Existe genérico ou similar: Não

2.7. CUSTO DA TECNOLOGIA (DF):

Denominação genérica	Laboratório	Marca comercial	Apresentação	Preço de fábrica	PMVG*	PMVC**
Acetato de Gosserrelina	Astrazeneca	Zoladex	3,6mg – seringa preenchida	R\$721,97	R\$478,43	R\$998,08

		10,8mg – seringa preenchida	R\$1.848,53	R\$1.224,97	R\$2.555,48
Custo trimestral do tratamento			R\$1.848,53	R\$1.224,97	R\$2.555,48

*PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo

**PMVC: Preço Máximo de Venda ao Consumidor

2.8. Fonte de custo da tecnologia: CMED

2.9. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

2.9.1. Sobre a enfermidade abordada.

O carcinoma de próstata é a neoplasia não cutânea mais frequente em homens e um dos principais em mortalidade. Levantamento do INCA em 2018 estimou cerca de 68.000 novos casos e relatou a ocorrência de mais de 15.000 mortes no ano anterior. Ela está intimamente correlacionada ao envelhecimento, uma vez que cerca de 75% dos casos ocorrem após os 65 anos. Além do aumento da idade, história familiar, etnia afro-americana e excesso de peso são fatores de risco para desenvolvimento desta neoplasia.

Na maior parte dos casos o câncer de próstata é assintomático. Na doença avançada podem aparecer sintomas obstrutivos da micção, desconforto pélvico ou perineal, edema de membro inferior ou lesões ósseas sintomáticas.

O prognóstico do câncer de próstata se correlaciona com grau histológico e extensão da doença (estágio). Assim, o diagnóstico precoce da doença deve ser buscado como principal recurso de prevenção de morbidade e mortalidade. O rastreio é feito por meio da dosagem dos níveis de PSA, que se elevam na presença da doença; ou pela presença de nódulo palpável no toque retal digital, que geralmente leva ao diagnóstico por meio de biópsia.

2.9.2. Sobre o tratamento habitual da doença.

A testosterona é necessária para a manutenção da próstata sadia, mas pode ser também um pré-requisito para o desenvolvimento de câncer de próstata. O tratamento do adenocarcinoma de próstata depende da localização do tumor, sua extensão local, comprometimento de linfonodos ou de órgãos à distância, o que se chama de estadiamento tumoral.

Para tumores localizados, o tratamento de escolha pode ser a vigilância ativa (acompanhamento da evolução do câncer com biópsias e outros exames periódicos), cirurgia (como prostatectomia radical) e radioterapia.

Para doença localmente avançada (quando o câncer invade tecidos adjacentes), o tratamento de escolha pode ser a prostatectomia radical associada a radioterapia, a cirurgia em combinação com tratamento hormonal, ou a radioterapia externa associada a hormonioterapia de longa duração (análogo de LHRH durante 3 anos).

Para doença metastática (quando o tumor já se espalhou para outras partes do corpo), a terapia se baseia na manipulação hormonal (hormonioterapia), com o

bloqueio da testosterona a níveis de castração (abaixo de 50ng/mL de testosterona sérica). Esse bloqueio pode ser obtido cirurgicamente (orquiectomia bilateral) ou com medicamentos hormonioterápicos (agonistas do LHRH, antiandrogênicos, estrógenos), e é dito completo quando se associa a castração (cirúrgica ou medicamentosa) com um medicamento antiandrogênico (flutamida, bicalutamida ou ciproterona).

O Painel de Diretrizes de Câncer de Próstata da Associação Europeia de Urologia (2019) colocam que a sobrevida média de um paciente recém diagnosticado com metástases é de aproximadamente 42 meses, podendo variar em função do número e local de metástases ósseas, presença de metástase em vísceras, ou níveis séricos de PSA. Propõem, como primeira linha de tratamento, para pacientes com mais de 50 anos, sem diferença de nível de evidência, a orquiectomia ou o bloqueio hormonal com agonistas ou antagonistas de LHRH. A monoterapia com antiandrogênio parece ser menos eficaz para o tratamento.

2.9.3. Sobre a medicação ou insumo ou procedimento em questão.

O acetato de goserrelina é um análogo sintético do hormônio de liberação do hormônio luteinizante. Ele leva a inibição da secreção do hormônio luteinizante pela hipófise, resultando em uma redução dos níveis de testosterona nos homens e de estradiol nas mulheres.

O Zoladex 10,8mg, conforme bula aprovada pela Anvisa, é indicado para controle de câncer prostático passível de manipulação hormonal; controle da endometriose; controle de leiomioma uterino, podendo, nesse último caso, ser utilizado como terapia adjuvante para facilitar a técnica operatória e reduzir perdas sanguíneas intraoperatórias. Os níveis de castração da testosterona permanecem por 3 meses e levam à regressão do tumor de próstata e melhoria sintomática.

2.9.4. Algumas evidências disponíveis até o momento.

Debruyne et al (1988), quando a terapia padrão de tratamento de câncer de próstata avançado ainda era a manipulação hormonal, por meio apenas da castração cirúrgica ou terapia estrogênica, conduziu ensaio clínico com o acetato de goserrelina, um análogo de liberação do hormônio luteinizante, como alternativa de medicamento capaz de reduzir a produção de testosterona testicular. No estudo, foram incluídos 182 pacientes, sendo que 133 deles apresentavam metástases à distância e 49, doença localmente avançada. O estudo concluiu que o acetato de goserrelina, na forma de depósito (Zoladex), é um agente efetivo capaz de manter a supressão a longo prazo das concentrações séricas de testosterona a níveis de castração. Propõe que um tratamento inicial de 6 meses com a medicação identificaria os pacientes portadores de carcinoma de próstata responsivos à manipulação hormonal pela castração.

Tyrrell et al (1991), em ensaio clínico randomizado multicêntrico com 571 pacientes portadores de adenocarcinoma de próstata localmente avançado, comparou o acetato de goserrelina em monoterapia à associação goserrelina + flutamida e avaliou taxa de resposta ao tratamento, subjetiva e objetiva; tempo de progressão da doença, sobrevida e reações adversas, durante cerca de 2 anos. O estudo concluiu que não há diferença estatística significativa entre as terapias

comparadas. Em cerca de 4 semanas de uso, os níveis de fosfatase ácida prostática (primeiro marcador tumoral utilizado para câncer de próstata) reduziram em pelo menos 80% ou atingiram níveis normais nos pacientes que apresentavam elevação desse marcador. O intervalo médio de progressão da doença para os pacientes que receberam a goserrelina em monoterapia foi de 965 dias e de falha do tratamento, 395 dias. A sobrevida média foi de 34,9 meses.

Mais recentemente, Kunath et al (2014), em revisão sistemática disponível na Cochrane Library, comparou a monoterapia antiandrogênica não esteroidal aos agonistas da liberação de hormônio luteinizante ou castração cirúrgica no tratamento para câncer de próstata. Foram reunidos 16 artigos que atendiam aos critérios de inclusão, com 3060 pacientes, sendo que 4 deles empregavam o acetato de goserrelina com método de supressão hormonal. As análises levaram a concluir que a monoterapia com antiandrogênios não esteroidais é menos efetiva em termos de sobrevida global, progressão da doença, falha de tratamento e descontinuação do tratamento devido os efeitos adversos, quando comparados aos agonistas LHRH ou à castração cirúrgica.

Bolton & Lynch (2018), em revisão sistemática, comparou os agonistas de liberação de gonadotrofina, goserrelina, triptorrelina e leuprorrelina; para o tratamento de câncer de próstata. As análises levaram a concluir que esses medicamentos são capazes de manter em níveis de castração as concentrações de testosterona e reduzir os níveis séricos de PSA, entretanto, não existem evidências suficientes para elucidar similaridades e diferenças entre as três medicações em termos de eficácia, segurança e conveniência de uso.

Shim et al (2019), em estudo retrospectivo, revisou prontuários médicos de 125 pacientes com câncer de próstata tratados com agonistas de LHRH. Os dados obtidos mostraram que o tratamento com triptorrelina levou aos menores níveis séricos de testosterona, bem como de manutenção dos níveis de castração; seguido pela leuprorrelina e, por último, a goserrelina, entretanto, sem diferenças significantes na obtenção do efeito terapêutico esperado.

2.10. Benefício/feito/resultado esperado da tecnologia:

Redução da produção de testosterona testicular por meio da dessensibilização dos receptores de GnRH da hipófise, que desencadeiam a produção do hormônio luteinizante. Reduzir os níveis de testosterona minimiza o estímulo de crescimento para as células cancerosas. O objetivo do tratamento é prolongar a vida do paciente, reduzir o tamanho do tumor e minimizar, prevenir e postergar os sintomas associados à progressão da doença.

2.11. Recomendações da CONITEC:

A CONITEC, em recomendações do ano de 2016, propõe como tratamento para o câncer de próstata avançado (metastático ou recidivado) a manipulação hormonal, com o bloqueio da testosterona a níveis de castração, podendo ser tanto cirúrgico ou com medicamentos, agonistas de LHRH, antiandrogênios ou estrógenos, sendo a primeira escolha a orquiectomia bilateral ou o uso de análogo de LHRH, não havendo diferenças significativas entre essas duas modalidades.

3. CONCLUSÕES:

3.1. Conclusão justificada:

Considerando o diagnóstico de adenocarcinoma de próstata metastático, conforme relatório médico emitido pelo Dr. Clóvis Jacinto da Silva;

Considerando o uso prévio do acetato de goserrelina e uma possível resposta clínica satisfatória à hormonioterapia;

Considerando as evidências mais recentes que recomendam o emprego de dos análogos do hormônio de liberação do hormônio luteinizante ou a orquiectomia como primeira linha de tratamento do adenocarcinoma de próstata metastático;

Considerando a idade do paciente e os possíveis riscos de um procedimento cirúrgico;

Considerando as evidências quanto à eficácia, segurança e tolerabilidade entre os diferentes análogos do hormônio de liberação do hormônio luteinizante disponíveis no mercado;

Este NATJUS conclui por considerar a demanda como **JUSTIFICADA**, apesar de não haver evidências suficientes para subsidiar uma superioridade da goserrelina sobre a leuprorrelina, medicação disponibilizada na SES-DF para o tratamento do adenocarcinoma de próstata.

3.2. Há evidências científicas? Sim.

3.3. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Urgência

3.4. Referências bibliográficas:

1. Bolton EM, Lynch T. Are all gonadotrophin-releasing hormone agonists equivalent for the treatment of prostate cancer? A systematic review. *BJU Int.* 2018 Sep;122(3):371-383. doi: 10.1111/bju.14168. Epub 2018 May 8.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. Maio de 2016.
3. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019.
4. Kunath F, Jensen K, Pinart M, Kahlmeyer A, Schmidt S, Price CL, Lieb V, Dahm P. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 6.
5. Shim M, Bang WJ, Oh CY, Lee YS, Cho JS. Effectiveness of three different luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the chemical

castration of patients with prostate cancer: Goserelin versus triptorelin versus leuprolide. *Investig Clin Urol.* 2019;60(4):244–250. doi:10.4111/icu.2019.60.4.244

6. Tyrrell CJ, Altwein JE, Klippel F, Varenhorst E, Lunglmayr G, Boccardo F, Holdaway IM, Haefliger JM, Jordaan JP. A multicenter randomized trial comparing the luteinizing hormone-releasing hormone analogue goserelin acetate alone and with flutamide in the treatment of advanced prostate cancer. The International Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1991;146(5):1321-6.

3.5. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT

BSB, 02/12/2019.