



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 437

Medicamento	X
Material	

**Solicitante:** Exmo. Sr. Juiz Dr. Carlos Augusto Gomes Correia

9ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0235430-86.2020.8.06.0001

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

07/07/2020

**Data do Parecer:** 08/07/2020

## 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 -----	6
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	6
8. Custo do tratamento -----	7
9. Conclusões -----	8
10. Sobre as perguntas formuladas -----	8
11. Referências -----	10



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Avaliação tecnológica do uso do medicamento **octreotida-LAR (Sandostatin LAR®)** para paciente de 34 anos com tumor neuroendócrino de pâncreas do tipo insulinoma associado a hipoglicemia refratária e a neoplasia endócrina múltipla do tipo 1, que aguarda cirurgia para remoção da lesão.

### 2) Considerações teóricas

As neoplasias endócrinas múltiplas são síndromes hereditárias de padrões neoplásicos variáveis, caracterizadas pelo desenvolvimento de vários tumores endócrinos. A neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (NEM-1) associa-se ao desenvolvimento de tumores neuroendócrinos pancreáticos, adenomas de hipófise e adenomas/hiperplasias de paratireoide, além de diversas outras manifestações de menor prevalência.

A principal causa de morte de pacientes com NEM-1 são os tumores neuroendócrinos pancreáticos, que constituem um grupo heterogêneo de neoplasias. A histopatologia tumoral, a extensão, o comprometimento locorregional, a presença de sintomas hormonais e de metástases hepáticas são fundamentais para o diagnóstico, prognóstico e para o planejamento da conduta terapêutica.

Cerca de 10% a 40% dos tumores neuroendócrinos pancreáticos são ditos funcionantes. São neoplasias que produzem e secretam mediadores com atividade hormonal, como a gastrina, a insulina, o VIP e a somatostatina. Dentre esses, os mais comuns são os gastrinomas e os insulinomas.

Insulinomas são neoplasias caracterizadas pela produção de insulina, um hormônio responsável pelo ajuste fino do nível de glicose no sangue. Doentes com



insulinomas têm níveis elevados do hormônio, o que se manifesta clinicamente através de crises de hipoglicemia. É uma condição rara, com incidência de cerca de 1 a 30 casos novos por milhão de habitantes por ano. É mais comumente uma condição benigna, e metástases são identificadas em menos de 10% dos casos. Contudo, as crises frequentes de hipoglicemia podem constituir uma ameaça à funcionalidade e à vida dos indivíduos acometidos.

A exploração cirúrgica resulta em alta taxa de cura dos insulinomas, comumente acima de 90%. Na maior parte dos casos, a enucleação da lesão é possível; nos demais casos, uma ressecção mais extensa é exigida. A cirurgia é o tratamento de eleição dos pacientes com a doença, a menos que haja contraindicação técnica ao procedimento.

No pequeno grupo de indivíduos com doença metastática, para os quais não há indicação cirúrgica, ou nos pacientes que estão em preparação para a cirurgia, o tratamento médico inicial consiste na redução medicamentosa dos níveis de insulina. Os pacientes são comumente tratados com diazóxido, como empregado no caso da reclamante. Outras opções terapêuticas são os análogos da somatostatina, como o octreotida LAR e a lanreotida, o everolimo e a terapia com radioisótopos.

### **3) Eficácia do tratamento e evidências científicas**

A principal classe de drogas utilizada no controle de sintomas hormonais de pacientes com tumores neuroendócrinos funcionantes são os análogos da somatostatina, classe de que fazem parte a octreotida LAR e a lanreotida. De forma geral, os dois agentes são capazes de controlar sintomas de cerca de 70% a 80% dos doentes tratados, além de retardarem a progressão tumoral.

Os insulinomas, contudo, representam um grupo especial de neoplasias neuroendócrinas. A expressão de receptores de somatostatina, alvos da octreotida, é reduzida nos insulinomas, em comparação com os demais tumores neuroendócrinos. Em consequência, a resposta à octreotida é encontrada em apenas 30% a 50% dos



pacientes. Os doentes têm que ser monitorizados cuidadosamente porque uma fração deles pode ter acentuação dos sintomas após o início do tratamento.

#### 4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	SANDOSTATIN®
Princípio ativo	Acetato de octreotida
Registro ANVISA	1006800090076
Vencimento do registro	08/2025
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico ou Similar	Não
Apresentação	30 MG PO SUS INJ CT FA VD TRANS + 2 AMP DIL X 2 ML + SIST APLIC
Laboratório	NOVARTIS PHARMA AG

Indicação conforme bula

Tratamento de pacientes com acromegalia: que são adequadamente controlados por meio do tratamento com Sandostatin por via subcutânea; para os quais a cirurgia ou radioterapia forem inadequadas, ineficazes ou indisponíveis, ou no período interino até a cirurgia poder ser realizada, ou durante o intervalo de tempo até que a radioterapia se torne completamente efetiva; para os pacientes que não estão dispostos a se submeter à cirurgia.

Tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos funcionais, nos quais os sintomas são controlados adequadamente por meio do tratamento com Sandostatin por via subcutânea: tumores carcinoides com características da síndrome carcinoide; VIPomas; Glucagonomas; Gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison; Insulinomas, para controle pré-operatório de hipoglicemia e para terapia de manutenção; GHRHomos.

O tratamento com Sandostatin LAR resulta na melhora dos sintomas relacionados aos tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos funcionais.

Tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos avançados de midgut ou cuja localização primária do tumor seja desconhecida. Sandostatin LAR estabiliza o crescimento tumoral e aumenta o tempo livre de progressão tumoral em pacientes com tumores carcinoides de midgut ou cuja localização primária do tumor seja desconhecida.

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

nat.ceara@tjce.jus.br



\*<https://consultas.anvisa.gov.br> (11) (Acesso 04 jun 2020)

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

Não houve avaliação pela CONITEC para a incorporação de octreotida-LAR ao SUS. Um agente biológico da mesma classe e com atividades clínicas similares, a lanreotida, foi avaliada pelos membros da CONITEC presentes na 64ª reunião ordinária, no dia 07 de março de 2018. O grupo decidiu por não recomendar a criação de procedimento quimioterápico específico para o uso da lanreotida para tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos, como transcrito abaixo:

*Os membros do plenário da CONITEC decidiram na 62ª reunião ordinária da Comissão em 6 de dezembro de 2017, por unanimidade, entendendo ser o medicamento eficaz e seguro para o tratamento de tumores neuroendócrinos, não criar um novo procedimento específico para tratamento de tumores neuroendócrinos com lanreotida, uma vez que já existe procedimento no SUS para tratamento desses tumores, qual seja 03.04.02.011-7 - QUIMIOTERAPIA DO APUDOMA/TUMOR NEUROENDÓCRINO AVANÇADO. [...] ressaltando que essa recomendação se refere apenas à decisão de não criação de novo procedimento, e não a aspectos relacionados à segurança ou eficácia do medicamento no tratamento de tumores neuroendócrinos ou de síndrome carcinoide, esses reconhecidos pela Comissão como positivos.*

Portanto, a CONITEC reconheceu a eficácia e segurança do análogo de somatostatina, mas optou por não o financiar, por considerar que o SUS já remunerava um valor de APAC por terapia de tumores neuroendócrinos. Contudo, o valor da APAC

---

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

nat.ceara@tjce.jus.br



citada cobre apenas 17% dos custos mensais da octreotida-LAR e 45% dos custos mensais da lanreotida (ver abaixo).

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

Não há PDCT específico para o tratamento de tumores neuroendócrinos no SUS.

#### **7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS**

A octreotida-LAR não é disponibilizada pelo SUS para o tratamento de tumores neuroendócrinos. Consta na Relação de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde (RENAME) por ser aprovada no SUS para o tratamento de outra doença, a acromegalia.

No caso específico da parte autora, cujo tumor primário é localizado, o tratamento recomendado é a cirurgia, que é devidamente disponibilizada pelo SUS. Segundo o relatório do médico assistente, datado de abril/2020, a paciente aguarda a realização de procedimento cirúrgico com intenção curativa.

Em casos de insulinomas avançados e inoperáveis, O SUS fornece terapias sistêmicas como quimioterapia citotóxica ou interferon, e terapias locais como embolização hepática, quando factível, para o tratamento de tumores neuroendócrinos. Para a terapia de insulinomas, especificamente, as modalidades medicamentosas disponibilizadas pelo SUS não são recomendadas em diretrizes internacionais de conduta.

É importante ressaltar que não há uma lista específica de medicamentos para o tratamento de câncer no SUS. 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.



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. Compete aos hospitais credenciados no SUS e habilitados em oncologia - público ou privado, com ou sem fins lucrativos - o planejamento de incorporação e fornecimento do elenco de medicamentos oncológicos a serem utilizados pela instituição.

Há procedimento disponível na Tabela de Procedimentos do SUS por meio do qual é possível fazer o tratamento para tumores neuroendócrinos avançados, inoperáveis, metastáticos ou recidivados, em cardiopatia associada a síndrome carcinoide ou em caso de níveis elevados de ácido 5-hidroxiindolacético (03.04.02.011-7 - quimioterapia do apudoma/tumor neuroendócrino avançado). A APAC remunera ao serviço de oncologia R\$ 1.062,65 por mês de tratamento, valor que deve ser suficiente, em teoria, para cobrir os custos de medicamentos e das demais medidas relacionadas à assistência integral do paciente, incluindo custos de administração, atendimentos de urgência, medidas de suporte e cuidados paliativos. Esse valor corresponde a cerca de 17% do custo mensal da octreotida-LAR (ver abaixo). Ademais, o código de APAC não inclui pacientes com tumores neuroendócrinos operáveis, uma vez que o tratamento recomendado para esse perfil de doente é a cirurgia.

## 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 30/06/2020 (8).

---

### TABELA DE PREÇOS (R\$)

---

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

[nat.ceara@tjce.jus.br](mailto:nat.ceara@tjce.jus.br)



Octreotida-LAR	PF	ICMS 0%		Custo médio estimado do tratamento mensal <sup>§</sup>	Custo médio estimado do tratamento anual <sup>§</sup>
		PMC	PMVG <sup>#</sup>		
<b>IBRANCE (S PFIZER)</b> 30 MG PO SUS INJ CT FA VD TRANS + 1 SER DIL X 2 ML + SIST APLIC	6.941,97		5.547,33	6.022,81	72.273,78

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

A reclamante é portadora de neoplasia endócrina múltipla e insulinooma localizado refratário à terapia com diazóxido e apresenta-se com múltiplas crises diárias de hipoglicemia. É uma condição de baixo risco de disseminação metastática, mas que traz risco de óbito e de comprometimento funcional devido aos efeitos da hipoglicemia. O tratamento convencional do insulinooma localizado, como no caso da paciente, é cirúrgico. Em casos de doença não passível de ressecção cirúrgica, ou como preparação até a realização da cirurgia, o uso de octreotida-LAR costuma ser recomendado nas diretrizes nacional e internacionais de conduta. O tratamento com octreotida-LAR reduz os sintomas de deprivação glicêmica em 30% a 50% dos casos. O tratamento precisa ser monitorizado cuidadosamente, porque há risco de acentuação da hipoglicemia após o início da medicação. É um tratamento de alto custo, não avaliado pela CONITEC e indisponível no SUS para o manejo da doença. O código de APAC para tratamento de tumores neuroendócrinos no SUS não inclui pacientes com tumores neuroendócrinos operáveis, uma vez que o tratamento recomendado para esse perfil de doente é a cirurgia. Em caso de retardo até o procedimento cirúrgico, as crises de hipoglicemia podem trazer complicações para a paciente, incluindo seqüela neurológica e óbito.





**10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:**

**a) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso?**

O tratamento principal da doença que acomete a parte autora é cirúrgico e devidamente disponibilizado pelo SUS. A cirurgia tem potencial curativo e, caso bem-sucedida, elimina a necessidade de terapia medicamentosa. Infelizmente, o remanejamento da atenção dos serviços de saúde para o manejo da COVID-19 tem levado a atraso na realização de cirurgias de alta prioridade, o que tem causado prejuízo a pacientes com doenças de alto risco.

**b) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?**

Sim, apresenta-se como indicado e eficiente. Sim, pode ser administrado no caso da parte promovente.

**c) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?**

Sim. A octreotida controle os sintomas hormonais em cerca de 30% a 50% dos pacientes com insulinoma.

**d) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contra-indicada para o caso do autor?**

O fabricante afirma que a contraindicação ao uso do medicamento seria a existência de reações alérgicas à octreotida ou a qualquer componente da formulação. Não há evidência de contraindicação no caso do autor.

**e) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?**



Sim. A lanreotida é um medicamento de mecanismo de ação similar à octreotida e poderia substituir a medicação solicitada. Outras terapias com ação contra a doença, ainda que consideradas opções inferiores no presente cenário, incluem o everolimo e o lutécio radioativo. Todos os medicamentos citados são indisponíveis no SUS.

**f) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?**

Sim, é aprovada pela ANVISA. É incorporada pelo SUS para o tratamento de acromegalia, mas não para o tratamento de tumores neuroendócrinos.

**g) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?**

Não.

**h) 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 e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.**

O tratamento principal da doença da parte autora é cirúrgico. Em caso de cirurgia bem sucedida, o medicamento citado passaria a ser desnecessário. Segundo relatório do médico assistente de abril/20, a paciente aguardava a realização do procedimento cirúrgico. Possivelmente os atrasos decorrentes da pandemia de COVID-19 venham a retardar a cirurgia da paciente em questão. Na indisponibilidade da cirurgia em curto prazo e diante do estado de refratariedade ao tratamento com diazóxido, o insulinoma descompensado traz risco de hipoglicemia grave, com possibilidade de sequelas neurológicas e óbito. Diante do cenário, considera-se razoável disponibilizar a medicação citada, desde que se estabeleça um prazo limite para que o serviço onde a doente é acompanhada forneça a cirurgia prevista.



## 11) Referências

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3063-3072.
2. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4656-4663.
3. Pavel M, Öberg K, Falconi M et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020.
4. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas.* 2017;46(6):707-714.
5. Riechelmann R, Weschenfelder RF, Costa FP. Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the Brazilian gastrointestinal tumour group. *ecancer* 2017; 11:716.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Acetato de lanreotida para o tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos – SCTIE nº 25/2019 - Publicada em 22/04/2019. Disponível em: <http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacao-ordem-alfabetica>. Acesso em 30 de junho de 2020.
7. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ministério da Saúde, 2020. <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>. Acesso em 30 de junho de 2020.
8. Brasil. Agência Nacional e Vigilância Sanitária (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/ CMED/preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Publicada em 09/06/2020, atualizada 18/06/2020 Disponível em:



[http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5839648/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_GO V\\_2020\\_04\\_v1.pdf/d791ceb6-d436-494e-9e25-59ea59c00b3e](http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5839648/LISTA_CONFORMIDADE_GO V_2020_04_v1.pdf/d791ceb6-d436-494e-9e25-59ea59c00b3e). Acesso em 30 de junho de 2020.