



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 436

Medicamento	X
Material	

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

9ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0234878-24.2020.8.06.0001

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

30/06/2020

**Data do Parecer:** 30/06/2020

## 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 -----	7
8. Custo do tratamento -----	8
9. Conclusões -----	9
10. Sobre as perguntas formuladas -----	9
11. Referências -----	12

---

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

nat.ceara@tjce.jus.br



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Avaliação tecnológica do uso do medicamento **octreotida-LAR (Sandostatin LAR®)** para paciente de 63 anos com tumor neuroendócrino de intestino delgado com metástases hepáticas volumosas e síndrome carcinoide, caracterizada por diarreia crônica, rubor facial e cardiopatia.

### 2) Considerações teóricas

Os tumores neuroendócrinos gastrintestinais constituem um grupo heterogêneo de tumores com origem no sistema neuroendócrino difuso do trato gastrintestinal. A maioria ocorre no jejuno, íleo, cólon e reto. As prevalências variam de 20 a 35 por 100.000, enquanto as incidências entre 2,5 a 5,25 por 100.000 pessoas/ano. A histopatologia tumoral, o tamanho e a extensão, comprometimento locorregional e presença de metástases hepáticas são fundamentais para o diagnóstico, prognóstico e para o planejamento da conduta terapêutica. Essas características influenciam na sobrevida global.

Os tumores podem ser classificados em diferenciados de grau 1 (G1) e grau 2 (G2) ou pouco diferenciados de grau 3 (G3) e ainda nos estádios I a IV de acordo com comprometimento locorregional e presença de metástase. Os tumores mais diferenciados, em estádios menores e sem metástases hepáticas tem melhor prognóstico com maior sobrevida global. Esses tumores em função de suas características geralmente não são diagnosticados até que a doença envolva outros órgãos (dor e obstrução) ou na presença de metástases hepáticas, com prejuízo ao funcionamento desse órgão.

A mediana da sobrevida global em indivíduos com tumores bem ou moderadamente diferenciados e com metástases distantes é de 33 meses, mas há ampla variação na literatura. Em estudo norte-americano retrospectivo com 35.097



casos, a sobrevida mediana foi 124 e 64 meses em pacientes com tumores graus 1 e 2, respectivamente, e de 10 meses para neoplasias graus 3 e 4 (1).

Tumores neuroendócrinos têm, com frequência, a capacidade de produzir e secretar peptídeos com atividade vasoativa, como a serotonina. Este agente hormonal leva a uma vasodilatação periférica e a uma alteração circulatória em vasos esplâncnicos que induzem o surgimento de crises de rubor facial e diarreia, respectivamente. A exposição prolongada à serotonina faz com as válvulas cardíacas sofram fibrose e disfunção, o que, por sua vez, levam à disfunção cardíaca. Complicações cardiovasculares dos tumores neuroendócrinos decorrentes da produção de serotonina pela neoplasia são uma causa comum de morte dos pacientes acometidos. A esse conjunto de sintomas de natureza hormonal se dá o nome de síndrome carcinoide. Agentes que tenham a propriedade de inibir a secreção hormonal são importantes para controlar os sintomas carcinoides e para evitar o surgimento de complicações cardíacas da doença.

### 3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

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

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego de fase 3 avaliou o efeito de octreotida LAR (30 mg por injeção intramuscular a cada 28 dias) em relação ao placebo (solução salina, intramuscular a cada 28 dias) no tempo até progressão do tumor, como desfecho primário, em 85 participantes com tumores neuroendócrinos (2). Os participantes tinham diagnóstico recente de tumores neuroendócrinos de origem primária no intestino médio – incluindo intestino delgado, sítio primário do reclamante - ou tumores primários de origem desconhecida, contanto que se descartasse a possibilidade de serem pancreáticos ou de origem torácica. Os participantes tinham tumores bem diferenciados (Grau 1 - ki67  $\leq$ 2%) avançados, metastáticos ou



localmente irressecáveis, com certo comprometimento funcional (escala de desempenho de Karnofsky  $\geq 60\%$ ) e sem tratamento medicamentoso prévio. Em análise por intenção de tratar, a chance de progressão tumoral ou morte foi 68% menor, a qualquer tempo, no grupo que recebeu octreotida LAR em relação ao grupo que recebeu placebo (HR 0,32; IC 95% 0,19 a 0,55;  $P=0,000015$ ). A mediana do tempo até a progressão tumoral foi 14,3 meses (IC 95%, 11,0 a 28,8 meses) para o grupo que recebeu octreotida e 6 meses (IC 95%, 3,7 a 9,4 meses) para o grupo placebo. O perfil de doença da parte autora foi bem representado no estudo clínico citado, o que indica que o benefício encontrado na pesquisa é esperado no paciente em questão.

Não há aumento de sobrevida global encontrado neste estudo ou com qualquer outro agente medicamentoso em tumores neuroendócrinos. A análise de sobrevida global é prejudicada porque, ao contrário de outras doenças metastáticas, a sobrevida mediana em tumores neuroendócrinos avançados é muito longa, comumente acima de 70 meses. Isso permite que os pacientes incluídos no grupo placebo dos estudos tenham oportunidade de, uma vez tendo progressão de doença, passarem a usar o agente experimental. Além disso, o longo tempo de vida faz com que, frequentemente, os doentes sejam expostos a várias terapias ativas em sequência, o que leva a um obscurecimento de eventual impacto em sobrevida de um agente isolado.

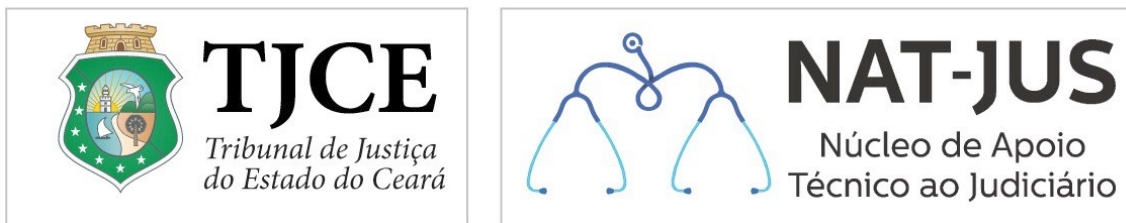
O uso de análogos da somatostatina é amplamente considerada a estratégia preferencial de tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos avançados e síndrome carcinoide. Os agentes são assim citados nas diretrizes da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) (3), da Sociedade Norte-Americana de Tumores Neuroendócrinos (NANETS) (4) e do Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG) (5), por exemplo.

#### 4) Sobre o registro pela ANVISA

Nome comercial	SANDOSTATIN®
Princípio ativo	Acetato de octreotida
Registro ANVISA	1006800090076

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

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



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	<p>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.</p> <p>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; GHRHomas.</p> <p>O tratamento com Sandostatin LAR resulta na melhora dos sintomas relacionados aos tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos funcionais.</p> <p>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.</p>
-------------------------	---

\*<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

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

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



ordinária, no dia 07 de março de 2018 (6). 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, ao considerar que o SUS já remunera um valor de APAC por terapia de tumores neuroendócrinos. Contudo, o valor da APAC 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 (7).

O SUS cobre o uso de terapia sistêmica como quimioterapia citotóxica ou interferon, e terapias locais como embolização hepática ou citorrredução cirúrgica das metástases, quando factível. No caso específico da parte autora, cujo tumor primário é originado no intestino delgado e tem baixa proliferação, quimioterapia é considerada amplamente inefetiva e não é indicada nas diretrizes modernas de tratamento. De forma similar, o amplo volume de doença hepática provavelmente impossibilitaria a realização de citorrredução cirúrgica. Por outro lado, interferon é uma modalidade de tratamento de baixo custo, disponível no SUS, cujo controle dos sintomas carcinoides é considerado equivalente ao da octreotida-LAR, ainda que seu impacto no retardo da progressão de doença não tenha sido definido de forma clara. Embolização das metástases hepáticas é outra modalidade de tratamento disponível no SUS capaz de reduzir o volume de doença hepática e de controlar os sintomas hormonais, e também poderia ser considerado no caso em questão.

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 utilizando a terapia paliativa para tumores neuroendócrinos avançado, inoperáveis, metastáticos ou recidivados, em cardiopatia associada a síndrome carcinóide ou em tumor neuroendócrino (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).

## 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\$)			Custo médio estimado do tratamento mensal <sup>§</sup>	Custo médio estimado do tratamento anual <sup>§</sup>
	ICMS 0%				
Octreotida-LAR	PF	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.

<sup>#</sup>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.

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

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





*\*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 portado de tumor neuroendócrino bem diferenciado de intestino delgado com metástases em fígado e síndrome carcinoide, caracterizada por diarreia crônica, rubor facial e cardiopatia. É uma condição grave, que se acompanha de riscos de complicações associadas tanto ao crescimento local do tumor quanto à liberação contínua de mediadores hormonais, que podem levar a diarreia ou doença cardíaca severas. O tratamento com análogo do somatostatina, seja a octreotida-LAR ou a lanreotida, é amplamente considerada a estratégia inicial de eleição em casos similares, por retardar a progressão da doença e controlar adequadamente os sintomas hormonais. Contudo, é um tratamento de alto custo, não aprovado pelo SUS e sem impacto documentado em sobrevida global. Sugere-se considerar o uso de interferon em substituição à octreotida-LAR, dado seu impacto similar no controle de sintomas carcinoides e sua disponibilização pelo SUS. Considera-se que reservar a octreotida-LAR – ou produto de eficácia similar, a lanreotida autogel - para cenário de intolerância ou falha ao interferon e de impossibilidade de realização de terapias locais hepáticas, como citorredução ou embolização, seria mais custo-efetivo no SUS.

## 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 SUS admite o uso de quimioterapia citotóxica ou interferon, ou terapias locais como embolização hepática ou citorredução cirúrgica das metástases, quando factível. No caso específico da parte autora, cujo tumor primário é originado no intestino delgado e tem baixa proliferação, quimioterapia é considerada amplamente inefetiva e não é indicada nas diretrizes modernas de tratamento. De forma similar, o amplo volume de doença hepática provavelmente impossibilitaria a realização de citorredução cirúrgica. Por outro lado, interferon é uma modalidade de tratamento de baixo custo, disponível no SUS, cujo controle dos sintomas carcinoides é considerado equivalente ao da octreotida-LAR, ainda que seu impacto no retardo da progressão de doença não tenha sido definido de forma clara. Embolização das metástases hepáticas é outra modalidade de tratamento disponível no SUS capaz de reduzir o volume de doença hepática e de controlar os sintomas hormonais, e também poderia ser considerado no caso em questão.

**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 80% dos pacientes tratados e retarda a progressão tumoral em um tempo mediano de 8,3 meses. Seu impacto na sobrevida global é desconhecido.

**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 contra-indicação ao uso do medicamento seria a existência de reações alérgicas à octreotida ou a qualquer componente da formulação. Não há evidência de contra-indicação no caso do autor.



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

Sim. Interferon é um tratamento disponível no SUS e associado a controle dos sintomas carcinoides (diarreia, rubor facial) similar ao obtido com interferon. A toxicidade do interferon, caracterizada principalmente por fadiga, sintomas gripais e reação febril, é maior do que a observada com octreotida-LAR, mas é considerada manejável. Ao contrário da octreotida-LAR, não há estudo clínico que compare interferon com placebo, de forma que não se pode afirmar que interferon contribui para retardar a progressão da doença. Ainda assim, é uma opção razoável em casos em que o acesso à octreotida é limitado. Estratégias locais, como embolização e cirurgia citorrredutora, também são comumente consideradas em casos similares. Além disso, há outras terapias indisponíveis no SUS que também poderiam ser aplicadas, em especial lanreotida, everolimo e lutécio radioativo.

**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.**



Entende-se que a octreotida-LAR é uma medicação bem indicada no caso da parte autora. É considerada a abordagem inicial de eleição pelas diversas diretrizes de conduta sobre tumores neuroendócrinos metastáticos com síndrome carcinoide. Contudo, é um tratamento de alto custo, não aprovado pelo SUS e sem impacto documentado em sobrevida global. Sugere-se considerar o uso de interferon em substituição à octreotida-LAR, dado seu impacto similar no controle de sintomas carcinoide e sua disponibilização pelo SUS. Considera-se que reservar a octreotida-LAR para cenário de intolerância ou falha ao interferon e de impossibilidade de realização de terapias locais hepáticas, como citorredução ou embolização, seria mais custo-efetivo no SUS.

## 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.