

Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Acetato de lanreotida para tumores - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
18/01/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A APAC para apudoma não cobre os análogos de somatostatina (lanreotida). O relatório menciona quimioterapia paliativa, o que não é o tratamento ideal para pacientes com TNE iguais aqueles avaliados no estudo CLARINET. O estudo mostrou que a mediana da sobrevida global no braço lanreotida não foi alcançada em 24 meses, o que provavelmente não seria possível caso estes pacientes fossem tratados com quimioterapia paliativa, culminando com a abreviação da vida.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Não existe no SUS medicamento análogo de somatostatina disponível para tumores neuroendócrinos. Por se tratar de uma terapia alvo e ter segurança e eficácia comprovadas em pacientes com casos de TNE metastático, é de suma importância que o brasileiro de todas as classes sociais tenha o DIREITO de ser submetido a uma terapia moderna, eficaz, segura e que apresenta um preço mais barato que o concorrente.</p>	
24/01/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. no SUS não dispomos de medicação parra tratamento do TNE</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
30/01/2018	Sociedade médica	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. O lanreotide, um análogo de somatostatina, tem eficácia e segurança comprovada por estudos de fase III como droga com efeito antitumoral em pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciados e avançados, prologando a sobrevida livre de progressão (estudo CLARINET). Além disso, o lanreotide age inibindo a secreção de hormônios produzidos pelo tumor (chamados tumores funcionantes), melhorando muito a qualidade de vida dos pacientes. Um exemplo é a síndrome carcinoide, onde o pacientes apresenta quadro de diarreia, palpitações, rubor facial, broncoespasmos e que o lanreotide, reverte em aproximadamente 80% dos casos; estes pacientes também podem desenvolver complicações gravíssimas da síndrome carcinoide, como a cardiopatia carcinoide e fibrose mesentérica, se não tratados com análogo de somatostatina. Um outro exemplo é o tumor VIPoma, onde um tumor neuroendócrino pancreático raro produz polipeptídeo intestinal vasoativo que leva a quadro de diarreia tipo colérica, levando paciente a choque hipovolêmico e morte, se não tratado com análogo se somatostatina. Lanreotide está aprovado em vários países como tratamento antitumoral para tumores neuroendócrinos, seu perfil de toxicidade é um dos mais favoráveis de todo arsenal de terapias oncológicas e tem seu benefício, especialmente no controle de tumores funcionantes, inegável. Por isso, recomendamos fortemente que lanreotide seja incorporado como tratamento de tumores neuroendócrinos, particularmente os funcionantes, no SUS.</p> <p>2ª - Sim, - consenso brasileiro de tumores neuroendócrinos- revisao sistemática do tratamento de síndrome carcinoide: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28203303- aprovacao pelo sistema de saude do Canada : https://www.newswire.ca/news-releases/health-canada-approves-somatuline-autogel-lanreotide-injection-for-the-treatment-of-enteropancreatic-neuroendocrine-tumours-530836431.html</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Nós como representantes da Oncologia Brasileira, recomendamos a favor da incorporação da lanreotide para tumores neuroendócrinos bem diferenciados para pacientes atendidos no SUS.</p>	<p>Clique aqui</p>
30/01/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Esta é uma medicação fundamental para pacientes com tumores neuroendócrinos, especialmente funcionantes</p> <p>2ª - Sim, A evidência médica à favor é clara, não apenas como ganho de sobrevida livre de progressão, mas principalmente ao aliviar sintomas de pacientes com tumores funcionantes</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
31/01/2018	Sociedade médica	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. O diagnóstico genético não é necessário para o diagnóstico clínico/laboratorial da hipercolesterolemia familiar grave e não deve ser exigido para o tratamento para formas graves de hipercolesterolemia familiar. Como referido na recomendação, pacientes homocigóticos (comprovados por estudo genético) podem apresentar valores mais baixos de LDL-C em alguns casos do que formas heterocigóticas graves e não necessitam de tratamento com evolcumabe. Por outro lado, formas graves de hipercolesterolemia familiar podem ocorrer em heterocigose ou de forma composta e necessitam desta forma de tratamento. O valor do colesterol, a história familiar, sinais físicos de hipercolesterolemia grave e precoce são mais relevantes do que o diagnóstico genético.</p> <p>2ª - Sim, Coordeno há 18 anos ambulatório de dislipidemias genéticas da Universidade Federal de São Paulo e possuo experiência com evolcumabe, bococizumabe, alirocumabe, além de mipomersen. Obviamente, temos grande experiência no tratamento destes pacientes com estatinas, ezetimiba, niacina, fibratos, colestiramina. A resposta de pacientes com grave hipercolesterolemia pode depender do defeito genético, com resposta inadequada para mutações nulas do receptor de LDL (que constituem apenas uma pequena parcela destes). As estatinas potentes (como atorvastatina) associadas com ezetimiba reduzem ao redor de 30% os valores basais de LDL-C de pacientes homocigóticos e o evolcumabe amplia esta resposta como mostrado no estudo TESLA. Dados de experiência do produto no estudo GLAGOV e FOURIER mostraram que a exposição a este agente em pacientes recebendo terapia com estatinas/estatina+ezetimiba) está associada à regressão da aterosclerose e diminuição dos desfechos clínicos que são proporcionais ao LDL-C basal e LDL-C alcançado com o tratamento (quanto mais alto o LDL-C basal e quanto menor o LDL-C alcançado tanto maior o benefício clínico).</p> <p>3ª - Sim, O custo é elevado, mas parece uma alternativa muito mais custo efetiva do que outros medicamentos para esta indicação como mipomersen ou lomitapide. Além disso, o perfil de segurança tem sido notável, similar ao placebo. Não é prevista interação com outros medicamentos pois não tem biotransformação hepática, tampouco limitação de seu uso na insuficiência renal (pois é eliminado primariamente por endocitose de macrófagos); A experiência com os agentes hipolipemiantes sugere que quanto maior o tempo de exposição a valores mais baixos de colesterol, tanto maior os benefícios em longo prazo. Registros de medicamentos como lomitapide ou mipomersen em outros países foram estabelecidos para tratamento na forma homocigótica da HF com quantidade ainda menor de pacientes nesta condição. A gravidade desta rara doença constitui um condição de enorme preocupação aos profissionais especializados e seus familiares e a possibilidade de seu tratamento não pode deixar de ser oferecida aos pacientes com esta gravíssima doença. Ressalte-se que menos de 1% dos pacientes nesta condição tem sido diagnósticos ou tratados.</p> <p>4ª - Sim, Os resultados podem ser muito relevantes para pacientes. A falta de resposta adequada (como redução menor do que 10-20%) nos níveis de colesterol constituiria uma restrição à continuidade do tratamento. Por outro lado, respostas de 30-60% de redução seriam muito apropriadas. Como anticorpo monoclonal humano os resultados têm sido mantidos em longo prazo sem formação de anticorpos neutralizantes e sem evidências de eventos imunológicos adversos. Mipomersen e lomitapide podem ter</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>valor em pacientes com boa resposta individual, mas apresentam muito mais eventos adversos do que o observado com inibidores da PCSK9. Indicados para pacientes homozigóticos, cuja prevalência estimada é de 1:1.000.000 na população geral (pode ser maior), estima-se em uma população brasileira de 200 milhões, que existam 200 - 300 indivíduos nessa situação. Outros fármacos, como lomitapide e mipomersen, indicados apenas na forma homozigótica, e não aprovados em nosso país, mostram resultados variáveis na redução do perfil lipídico, e foram realizados com pequeno número de pacientes, dada a raridade dessa forma de apresentação. Mas estes últimos podem ser opção para pacientes com resposta inadequada ao evolocumabe ou que sejam receptor nulo. Seu custo, entretanto, é muito maior.</p> <p>5ª - Sim, A HF homoigótica é uma condição clínica desastrosa, levando a infartos e mortes prematuras, requer frequentemente tratamentos não disponíveis em nosso país, como a LDL-aférese, também de custo muito elevado, requerendo centros especializados e dificultando a vida daqueles que residem longe desses centros. No entanto, os mesmos nem existem em nosso país e também essa forma de terapia não faz parte dos tratamentos oferecidos em rede pública.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
31/01/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Sou oncologista clínica e trabalho há 10 anos em ambulatório com concentração em pacientes com tumores neuroendócrinos (TNEs), no Instituto do Câncer do Ceará e, em seguida, no Hospital Universitário da Universidade Federal do Ceará. Ao longo desse tempo, diversas opções de tratamento sistêmico foram incorporadas ao arsenal de combate à doença: além dos análogos de somatostatina, também o everolimo, o sunitinibe e o lutécio radioativo. A prática clínica confirma a impressão dos estudos: com essas intervenções, é possível manter a doença controlada por tempo prolongado e preservar a qualidade de vida dos doentes. Infelizmente, nenhuma das alternativas é disponível no SUS. Nossos doentes no eruiço público enfrentam uma situação incômoda. O acompanhamento desses doentes consiste em ver a doença progredir ao longo do tempo e tentar minimizar sintomas com paliativos como antidiarreicos e medidas para cardiopatia, quando a síndrome carcinoide está francamente instalada. Quando deparamos com doentes com diarreia franca, às vezes com 20 episódios ao dia, ou com alterações valvares cardíacas graves devido à exposição continuada aos mediadores hormonais, essa limitação de oportunidades terapêuticas que eles enfrentam é altamente perturbadora para todos os agentes envolvidos.</p> <p>2ª - Sim, Uma crítica recorrente sobre os estudos em tumores neuroendócrinos é que nenhuma intervenção, até o momento, provou impacto em sobrevida global. Em doenças como câncer de estômago, a mais prevalente em nosso ambulatório no SUS do Ceará, provar que um droga aumenta a sobrevida é estatisticamente simples: o tempo de vida mediana dos doentes metastáticos com a terapia convencional é de apenas 8 a 11 meses e há apenas duas linhas de tratamento com eficácia estabelecida. Assim, é possível detectar nos estudos o impacto de uma nova droga com relativa facilidade. O cenário em TNEs é muito diferente. Mesmo em nossa prática, detecta-se uma sobrevida mediana dos doentes de 60 a 84 meses, mais do que a grande maioria das doenças metastáticas. Em estudos clínicos de TNE, depois que uma estratégia terapêutica falha (o que acontece após cerca de 10 a 38 meses, a depender da droga), o paciente terá acesso a várias outras intervenções ao longo dos anos. O grupo placebo dos estudos clínicos também acaba por ser submetido ao tratamento com a droga experimental. Sendo assim, detectar um ganho de sobrevida estatisticamente significativo em estudos clínicos passa a ser um objetivo incrivelmente difícil de ser alcançado. Observamos nos estudos ganhos robustos de tempo de controle de doença (sobrevida livre de progressão ou tempo para progressão), além de um ganho evidente em controle de sintomas com as várias estratégias aprovadas pela ANVISA. É nossa percepção, ao acompanhar os dados científicos, que um controle de sintomas de cerca de 80% e um aumento da sobrevida livre de progressão de 18 meses para 38,5 meses, dado obtido no estudo de acesso expandido com lanreotida, precisa ser valorizado e deve ser buscado reproduzir em nossos doentes, e que a ausência de ganho de sobrevida global nos estudos não deve ser visto como algo que limita a importância das drogas, dadas as limitações estatísticas citadas.</p> <p>3ª - Sim, Análise econômica efetuada em nosso serviço de oncologia mostrou que, das intervenções sistêmicas voltadas para tumores neuroendócrinos, incluindo octreotida, lanreotida, everolimo, sunitinibe e lutécio radioativo, a lanreotida é o que tem menor custo mensal. Considerando o tempo total de tratamento, nossa compreensão é que o lutécio radioativo e a lanreotida são os tratamentos que menos oneram o</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>sistema. Para acesso ao lutécio radioativo, é preciso ter uma cintilografia de receptores de somatostatina, exame também indisponível no SUS e de custo de pelo menos R\$ 4.000. É outra limitação de acesso a nossos doentes.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Ao longo de 10 anos, acompanhamos em nossos ambulatórios cerca de 200 doentes com diagnóstico de TNE metastático. Foi um tempo em que sempre tive orgulho de prestar serviço aos doentes do SUS, os quais veem no sistema público uma fonte de assistência multifacetada e de alto nível. Os pacientes com TNE enfrentam, infelizmente, uma situação particular. Enquanto doentes com tumores colorretais, de mama, de estômago têm bons tratamentos disponíveis no SUS, ainda que não sejam terapias consideradas otimizadas pelas atuais diretrizes internacionais, os pacientes com TNE têm uma limitação gigantesca de oportunidades de tratamento. Não há acesso a exames funcionais, como Octreoscan ou PET com DOTATOC, assim como não há oportunidade de uso de octreotida, lanreotida, everolimo, sunitinibe ou lutécio radioativo. Terapias locais, como embolização ou ablação hepáticas, são limitadas a pouco centros, e ainda assim com acesso restrito. As opções limitam-se a sintomáticos, como antidiarreicos, ou interferon quando disponível - uma droga tóxica e que, em nossa prática, dificilmente consegue ser utilizada por tempo prolongado. Acompanhar os sintomas fora de controle, quando se sabe que há boas estratégias terapêuticas disponíveis, é algo angustiante para os profissionais de saúde e, especialmente, para os doentes. Nossa impressão, por estar ao longo dos anos repetidamente exposto a sensação de impotência, é que urge oferecer pelo menos uma linha de tratamento a esses doentes. Entendemos que os análogos da somatostatina (octreotida ou lanreotida) ou o lutécio radioativo, devido ao ganho de sintomas, à segurança, ao controle prolongado de doença e ao menor custo, seriam estratégias que mereceriam consideração cuidadosa para inclusão no SUS.</p>	
31/01/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Concordo totalmente com a recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
31/01/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
31/01/2018	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Medicamento com proposta de prolongar sobrevida com melhoria dos sintomas em pacientes com tumores neuroendócrinos de pâncreas.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
31/01/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Medicamento extremamente importante no tratamento da doença, o que está muito evidente nos estudos</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
31/01/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Trata-se de doença que não responde à quimioterapia citotóxica e que o tratamento com análogo da somatostatina melhora consideravelmente sintomas e sobrevida</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
01/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Medicamento fundamental para o tratamento desses pacientes, que sem ele ficam sem opção de qualquer tratamento eficaz</p> <p>2ª - Sim, A maior parte dos tumores neuroendócrinos responde bem ao tratamento com a medicação indicada, com melhor sintomatologia significativa. O uso da medicação é corroborado por diversos trabalhos científicos internacionais e representa o tratamento padrão mínimo aceitável no mundo todo.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
01/02/2018	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Essa é uma doença que, apesar de rara, é praticamente órfã de tratamentos oferecidos pelo SUS. 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/02/2018	Grupos/associação/orga nização de pacientes	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. De acordo com o relatório da consulta, apesar de a CONITEC reconhecer como positivos os “aspectos relacionados à segurança e eficácia do medicamento no tratamento de tumores neuroendócrinos” a recomendação preliminar contida em seu relatório foi pela "não incorporação (não criação de procedimento específico) no SUS, entendendo que já existe procedimento no SUS para tratamento desses tumores. Ratificamos aqui o entendimento apresentado pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), a principal referência científica nacional na definição de protocolos e diretrizes de tratamento sistêmico do câncer. Em síntese, defendemos a incorporação do medicamento lanreotida no SUS, tendo em vista os seguintes pontos destacados pela SBOC:* Atualmente os pacientes com tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos não têm acesso a tratamentos sistêmicos efetivos na saúde pública. * Embora ainda sejam considerados raros, os tumores neuroendócrinos têm incidência cada vez maior tanto no contexto mundial quanto no Brasil.* O medicamento foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no ano passado para tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos. Por ser injetável, automaticamente está disponível desde então para pacientes com planos de saúde, que representam em torno de 25% da população e se concentram no eixo Sul-Sudeste. Em países como o Canadá a lanreotida tem aprovação do sistema de saúde universal.* A lanreotida é um análogo de somatostatina e tem eficácia e segurança comprovadas por estudo fase 3 como droga com efeito antitumoral em pacientes com tumores neuroendócrinos diferenciados e avançados, prolongando a sobrevida livre de progressão. Por não ser quimioterapia, mas sim um medicamento biológico, tem pouquíssimos efeitos colaterais.* 30% dos tumores neuroendócrinos são funcionantes com produção de hormônios que causam sintomas graves e podem levar a complicações fatais. A síndrome carcinoide é uma delas. Nesses casos, o uso do medicamento é capaz de transformar o doente em um indivíduo com bom estado geral de saúde e qualidade de vida.* Na prática, os pacientes do SUS não têm acesso ao medicamento lanreotida tendo em vista que o preço pago para o procedimento citado pela CONITEC não faz frente ao custo do produto. A incorporação, sobretudo via compra centralizada, resolveria essa deficiência, pois a lanreotida passaria a ser adquirida pelo governo federal e distribuída aos serviços públicos de oncologia. Manifestamos aqui a preocupação do Instituto Oncoguia com a forma que a CONITEC vem tratando os processos de incorporação de tecnologias oncológicas. Apesar de existirem Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde, os hospitais habilitados em oncologia no SUS (aproximadamente 290 unidades distribuídas pelo Brasil) são livres para padronizarem a sua própria relação de medicamentos. Ou seja, cada hospital define o seu próprio “cardápio” terapêutico com base no valor que o governo paga mensalmente ao hospital para tratar do paciente, dependendo da fase da doença. Se a CONITEC diz que um determinado tratamento é importante, mas não atualiza o valor pago ao hospital, é muito pouco provável que o hospital coloque no seu “cardápio” um tratamento cujo preço supera o valor repassado pelo governo. Essa preocupação está lastreada no resultado do estudo publicado no Brazilian Journal of Oncology (Braz J Oncol. 2017; 13(44):1-12), aqui anexado, que, analisando os diferentes protocolos utilizados pelas unidades habilitadas em oncologia no SUS, diferença essa devida a liberdade que o próprio Ministério da Saúde confere a essas unidades, concluiu que existem grandes diferenças no padrão de tratamento sistêmico para os 4 tipos mais incidentes de câncer entre centros de tratamento do SUS. O modelo atual de incorporação e seu</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
--------------	-----------------	---------------------------	------------

financiamento induzem esse tipo de iniquidade. Para o Oncoguia, caso prevaleça a recomendação preliminar da CONITEC sobre a decisão de não incorporar a lanreotida no SUS (mediante revisão do valor do atual procedimento da tabela SUS ou criação de um novo código de procedimento), pouquíssimos gestores conseguirão oferecer ao paciente o tratamento que o próprio governo reconhece como o mais adequado.

2ª - Sim, *consenso brasileiro de tumores neuroendócrinos

*revisao sistemática do tratamento de síndrome carcinoide: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28203303>

- *aprovação pelo sistema de saúde do Canadá : <https://www.newswire.ca/news-releases/health-canada-approves-autogel-lanreotide-injection-for-the-treatment-of-enteropancreatic-neuroendocrine-tumours-530836431.html>

3ª - Não

4ª - Não

5ª - Não

[Clique aqui](#)

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
02/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Apesar de achar positivo o fato da CONITEC concordar com a eficácia, com a segurança e com os benefícios que a lanreotida traz para o tratamento de tumores neuroendócrinos e da síndrome carcinoide, discordo totalmente com a posição deles de que a APAC de apudoma já engloba o tratamento com lanreotida. Na APAC de apudoma (03.04.02.011-7 Quimioterapia do Apudoma avançado e irressecável), o valor contempla o custo de tratamentos existentes para quimioterapia paliativa na época de criação do mesmo (interferon e quimioterápicos citotóxicos), mas o de outros tratamentos mais modernos como terapias alvo, análogos de somatostatina (que incluem a lanreotida) e PRRT que não estavam disponíveis na época e não são quimioterapia, precisando haver uma revisão do valor atual de R\$ 1.062,65. Além disto, os critérios laboratoriais para liberação pela auditoria desta APAC não contemplam boa parte dos TNEs: o tratamento na maioria das vezes não é paliativo, a alteração da função hepática ocorre mais tardiamente e afeta menos da metade dos pacientes; a dosagem do ácido 5-hidroxi-indol-acético só está em níveis > 150 mg/dia numa parte dos TNEs funcionantes e a cardiopatia associada à síndrome carcinoide também. Isto pode gerar conflitos durante processos de liberação ou de auditoria de contas dos centros de tratamento e/ou secretarias de saúde. E finalmente existe a questão do uso da lanreotida para o tratamento sintomático da síndrome carcinoide e para o tratamento antitumoral de tumores neuroendócrinos se torna inviável na maioria dos serviços públicos que dependem do repasse deste valor da APC para custear o tratamento. O valor repassado não cobre o custo da droga e muito menos dos insumos e demais custos envolvidos no tratamento dos pacientes com TNEs. A lanreotida é a primeira linha de tratamento para TNEs no serviços privados brasileiros e em boa parte do mundo. A sua não incorporação com base na justificativa de caber numa APAC existente amplia as iniquidades dos brasileiros que dependem do SUS.</p> <p>2ª - Sim, Guidelines do Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG), do ENETS e do NCCN onde a lanreotida é referida como tratamento de primeira linha para TNEs</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p>
03/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
03/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Pacientes com tumores neuroendócrinos não têm outras opções efetivas de tratamento disponíveis e de tão baixa toxicidade quanto os análogos de somatostatina.</p> <p>2ª - Sim, Aumenta PFS com baixa toxicidade. Tumores neuroendócrinos são de difícil tratamento fora deste cenário.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
03/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Os tumores neuroendócrinos pancreáticos (pNET) são raros e representam cerca de 6% dos tumores neuroendócrinos, podem ocorrer de maneira isolada ou associados a síndromes familiares. Aproximadamente 64% são diagnosticados como doença metastática (exceção para os insulinomas), e o prognóstico varia com o grau de diferenciação, estadiamento e sintomas associados a secreção de hormônios. O tempo médio de sobrevivência para pacientes com doença metastática é de 24 meses, e existem opções de tratamento limitadas para essa população. O uso de análogos pode prolongar o tempo de sobrevida nos tumores funcionantes. Uma vez que, a presença de secreção hormonal leva a distúrbios graves (diarreias, distúrbios hidroeletrólitos, hipoglicemias intratáveis, alteração cardiovasculares graves) e muitas vezes fazendo com que não haja tempo para uso de outras terapêuticas, inclusive cirúrgicas.</p> <p>2ª - Sim, No estudo CLARINET de fase III (Caplin ME, et al., 2014) pacientes portadores de pNET (Ki67 < 10%, localmente irressecável ou metastático com captação no octreoscan e não funcionante (exceto gastrinoma bem controlado) foram randomizados para receber um análogo da somatostatina ou placebo. Após 96 semanas do estudo, foi observado uma maior sobrevida livre de progressão (SLP) no braço tratado com análogo (lanreotide autogel®). Assim, a SLP aos 24 meses foi de 65,1% com lanreotida autogel® contra 33,0% com placebo. Esse trabalho contribui para a possibilidade do uso dos análogos também em tumores sem produção hormonal. Assim o uso de análogos Inibe a secreção hormonal do TNE, a resposta sintomática em 75%-80% dos pacientes. Inibe a proliferação celular. Em 2009 foram publicados os resultados do ensaio PROMID. Neste ensaio duplamente cego os doentes foram randomizados em dois braços para receber terapêutica com octreótido LAR (análogo da somatostatina) 30mg ou placebo até evidência de progressão de doença radiológica ou morte. O estudo demonstrou no grupo tratado com octreótido LAR um aumento estatisticamente significativo do tempo até à progressão do tumor (14.3 meses vs 6.0 meses), tanto em doentes com tumores secretores como não secretores (cerca de 60% dos doentes tinham tumores não funcionais). Demonstrando uma estabilização da doença com esta terapêutica Modlin IM, et al. The Lancet Oncol (2008): 61-72./ 2. Oberg K. et al. Annals of Oncology 15.6 (2004): 966-973 / 3. Panzuto F, et al. Annals of oncology 17.3 (2006): 461-466.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	<p>Clique aqui</p> <p>Clique aqui</p>
05/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Temos estudos randomizados suportando o uso</p> <p>2ª - Sim, Temos estudos científicos randomizados suportando o uso da medicação na situação clínica em questão</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, É necessário incorporar e aumentar (reajustar) o valor da APAC</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
06/02/2018	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Apesar de entendemos que foi positivo o relatório da CONITEC a respeito da eficácia, segurança e benefícios que a lanreotida traz para o tratamento de tumores neuroendócrinos (TNE) e da síndrome carcinoide, nós discordamos por diversos motivos sobre a posição de que a APAC de apudoma inclua o tratamento com lanreotida e por isto não haveria indicação para a incorporação da lanreotida. Em primeiro lugar, a APAC é referida incorretamente como “Quimioterapia do Apudoma / Tumor neuroendócrino avançado”, visto que oficialmente a APAC é listada como “03.04.02.011-7 Quimioterapia do Apudoma avançado e irressecável” pelo Ministério da Saúde. No “Manual de Bases Técnicas para Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade - APAC-Oncologia” do INCa, que é utilizado para nortear as auditorias das APACs de oncologia, a descrição ampliada para esta APAC é “Quimioterapia Paliativa do Apudoma / tumor neuroendócrino avançado ou de tumor neuroendócrino (apudoma - doença loco-regional avançada, inoperável, metastática ou recidivada; alteração da função hepática; dosagem do ácido 5-hidroxi-indol-acético > 150 mg/dia; cardiopatia associada à síndrome carcinoide – C00 a C22; C25; C34; C38; C73; C75)”. Apudomas são tumores que se originariam das células APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation), termo originado no final da década de 1960 e já em desuso, que são células capazes de secretar peptídeos ou aminas. Apesar de, por vezes ser utilizado como sinônimo para tumor carcinoide, estes não são a mesma entidade. Os tumores neuroendócrinos gastrointestinais não-funcionantes nunca foram incluídos na lista de apudomas e a origem histológica dos TNE-GI funcionantes é diferente da proposta para as células APUD. Ademais, TNE é um tipo de câncer (CID-O M8246/3), enquanto apudoma é classificado como uma neoplasia de comportamento incerto ou desconhecido (CID-O M8248/1), isso por si só já cria um problema: utilizar uma APAC para um diagnóstico diferente do que se pretende tratar. As 2 últimas edições do Manual de Bases Técnicas acrescentaram extra-oficialmente "ou tumores neuroendócrinos" na descrição desta APAC para mitigar o problema. Na APAC de apudoma (03.04.02.011-7 Quimioterapia do Apudoma avançado e irressecável), o valor contempla o custo de tratamentos existentes para quimioterapia paliativa na época de criação do mesmo (interferon e quimioterápicos citotóxicos), mas o de outros tratamentos mais modernos como terapias alvo, análogos de somatostatina (que incluem a lanreotida) e Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) que não estavam disponíveis na época e não são quimioterapia, havendo a necessidade de uma revisão do valor atual de R\$ 1.062,65. Os critérios laboratoriais para liberação pela auditoria desta APAC não contemplam boa parte dos TNEs: o tratamento na maioria das vezes não é paliativo, a alteração da função hepática ocorre mais tardiamente e afeta menos da metade dos pacientes; a dosagem do ácido 5-hidroxi-indol-acético só está em níveis > 150 mg/dia numa parte dos TNEs funcionantes e a cardiopatia associada à síndrome carcinoide também. Isto pode gerar conflitos durante processos de liberação ou de auditoria de contas dos centros de tratamento e/ou secretarias de saúde. E finalmente existe a questão do uso da lanreotida para o tratamento sintomático da síndrome carcinoide (sem intenção de uso desta como antitumoral). Assim, nestes casos não caberia a princípio fazer a cobrança no SUS pela APAC proposta (o correto seria na APAC 03.04.10.001-3 - Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico). Um segundo ponto importante é que não há um PCDT de apudoma ligado à esta APAC e ele não faz parte da PCDT de oncologia de 2014, deste modo não temos parâmetros específicos que a regulamentem. Isto afeta principalmente centros de tratamento que não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>são especializados em TNEs, gerando dúvidas sobre as opções terapêuticas e o escalonamento do tratamento. Uma terceira questão é que o tratamento com análogos de somatostatina é adjuvante ou neoadjuvante e considerado como primeira linha e, portanto, deveria ser classificado como tal, o que não está contemplado na APAC referida no relatório. Se tomarmos como base a própria definição de quimioterapia paliativa utilizada pelo Ministério da Saúde de ser "indicada para a palição de sinais e sintomas que comprometem a capacidade funcional do doente, mas não repercutirá, obrigatoriamente, sobre a sua sobrevida" vemos que não se aplica ao uso da lanreotida. Os resultados dos estudos clínicos sobre o efeito antiproliferativo da lanreotida foram claros em demonstrar aumento significativo da sobrevida livre de progressão e o relatório preliminar da CONITEC reconhece o mesmo. Este reconhecimento então já contradiz a opção adotada pelo mesmo relatório de considerar este tratamento como parte de quimioterapia paliativa. Visto que não houve questionamento da CONITEC sobre a segurança, eficácia e efeitos positivos do uso da lanreotida no tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos e na síndrome carcinoide, acreditamos que seria prudente incorporar a lanreotida com uma diretriz de uso ou então aliada à criação de um PCDT que contemple as situações em que a lanreotida (e demais análogos de somatostatina) deverão ser utilizados.</p>	
		<p>2ª - Sim, No relatório preliminar foi incluído por parte da CONITEC um estudo de combinação de lanreotida com interferon alfa de 2003 por Faiss et al. Apesar de se tratar do mesmo princípio ativo, o estudo em questão utilizou outra forma farmacêutica da lanreotida (Somatuline SR) que não o autogel da proposta de incorporação. Ademais, para fins de equalização das administrações num estudo duplo-cego, a forma utilizada da lanreotida foi administrada em doses subcutâneas de 1 mg 3 vezes ao dia, enquanto o preconizado em bula para o Somatuline SR era 30 mg por via intramuscular a cada 14 dias. As farmacocinéticas da apresentação antiga do acetato de lanreotida e da apresentação atual são muito diferentes e os resultados obtidos com uma não podem ser extrapolados para a outra. Deste modo pedimos que o estudo em questão seja retirado da análise no relatório final. Uma segunda evidência que gostaríamos de acrescentar é em relação ao efeito da lanreotida na taxa de crescimento tumoral (TGR) dos tumores neuroendócrinos. A análise post-hoc dos dados do CLARINET em relação às taxas de crescimento tumoral demonstrou haver uma redução significativa da TGR nos pacientes tratados com lanreotida, fato que não ocorreu nos pacientes do grupo placebo, mesmo naqueles classificados com doença estável no período de avaliação. Esta análise também demonstrou que a TGR pré-tratamento pode ser utilizada como fator de prognóstico dos pacientes, pois uma TGR pré-tratamento >4% está associada a um aumento de 4 vezes no risco de progressão da doença [1,2]. Referências: 1. Daplin, Martyn, et al. "Tumor growth rate (TGR) in intestinal/pancreatic neuroendocrine tumors: post hoc exploratory analysis of data from the CLARINET study." North American Neuroendocrine Tumor Society meeting. 2017. 2. Daplin, Martyn E., et al. "Exploratory analysis of tumor growth rate (TGR) with lanreotide depot/autogel (LAN) in patients (pts) with neuroendocrine tumors (NETs) from the CLARINET study." (2016): 4096-4096.</p>	<p>Clique aqui</p>
		<p>3ª - Não</p>	
		<p>4ª - Sim, Reforçando o entendimento de que a recomendação do plenário da CONITEC sobre o uso da</p>	<p>Clique aqui</p>

lanreotida para o tratamento de tumores neuroendócrinos (TNE) ou de síndrome carcinoide, no Sistema Único de Saúde (SUS), através da APAC do Apudoma/Tumor neuroendócrino avançado, não é adequado nem do ponto de vista clínico e nem do da sistemática de funcionamento dessa APAC, a Ipsen vem, por meio desta contribuição, apresentar uma contraproposta com o intuito não apenas de gerar economia e previsibilidade de gastos para o Ministério da Saúde em relação à aquisição da lanreotida, mas também garantir o acesso ao tratamento mais adequado pelos pacientes que dele necessitam. Importante ressaltar apenas que a recomendação inicial do plenário da CONITEC de nenhuma forma levantou críticas quanto aos aspectos de segurança ou de eficácia da lanreotida no tratamento de TNE ou de síndrome carcinoide, muito ao contrário. Esses aspectos foram expressamente reconhecidos como positivos pela Comissão RACIONAL DE UMA CONTRAPROPOSTA a ideia de uma contraproposta está construída sobre dois princípios: o de que a lanreotida já está disponível no SUS para o tratamento de pacientes com acromegalia e o de que, apesar de a recomendação do plenário da CONITEC ter sido de incorporação via APAC, ela não necessariamente viabiliza o acesso ao tratamento por parte dos pacientes que dele necessitam, inclusive sob o aspecto clínico.

1. TRATAMENTO DA ACROMEGALIA NO SUS O primeiro aspecto da contraproposta parte do princípio de que a lanreotida já se encontra disponível no SUS para o tratamento de pacientes com acromegalia, juntamente com a octreotida LAR, fato que não foi considerado na recente análise da CONITEC. Até o final de 2017, ambos os medicamentos faziam parte do Grupo 1-B do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Ou seja, quem comprava os medicamentos eram os Estados, que seriam então reembolsados pelo Ministério da Saúde, total ou parcialmente. Desde a incorporação da lanreotida em 2014, houve um movimento de substituição gradual da octreotida LAR até 2017. Essa substituição foi seguida de uma estabilização de gastos (por conta de um preço menor da lanreotida), onde o Ministério da Saúde manteve custos da ordem de R\$ 71 milhões e R\$ 73 milhões por ano, na média. (Figura 01) Em 18 de dezembro de 2017, o Ministério da Saúde decidiu centralizar a compra da octreotida LAR, nas apresentações de 20mg e 30 mg (Portaria 3.485/2017). Em paralelo, aumentou os valores de repasse aos Estados para a aquisição tanto da lanreotida quanto da octreotida LAR 10mg (Portaria MS/GM 3.789 de 26/12/17). (Tabela 01) Com a decisão de centralizar a compra da octreotida LAR, nas suas apresentações de 30mg e 20mg, seguida do aumento significativo do repasse para a aquisição tanto da octreotida LAR 10mg quando da lanreotida pelos Estados, o consumo total da octreotida LAR vai certamente aumentar (figura 02) e, conseqüentemente, os gastos dele decorrentes. Nesse cenário, já para 2018, espera-se um aumento de gasto da ordem de R\$ 9 milhões, pelo Ministério, em relação a 2017 (de R\$ 73 milhões para R\$ 82 milhões); para 2022, esse aumento salta para R\$ 35 milhões em relação a 2017. No período, de 2018 até 2022, espera-se gastos da ordem de R\$ 476 milhões. (Detalhes no documento anexado). (Figura 03) É importante mencionar que os dois medicamentos em questão são análogos da somatostatina, mas possuem características diferentes (tabela 02). Por isso, é necessário avaliar a tecnologia tanto sob o aspecto de sua utilização na rede de serviços do SUS quanto, obviamente, sob a perspectiva do cuidado do paciente. Lanreotida envolve ganho de tempo por parte dos profissionais de saúde combinado com a diminuição do desperdício decorrente da facilidade da injeção e, portanto, resulta em melhor utilização do recurso público. Isso sem mencionar o valor unitário do medicamento, que reduz consideravelmente o montante de recursos envolvidos. Para o paciente, a utilização

da lanreotida envolve uma maior autonomia na aplicação, na medida que vem em seringa preenchida, não necessitando de profissionais de saúde especializados. Diante do exposto e em virtude dos gastos consideráveis que o Ministério da Saúde vai enfrentar com o tratamento de pacientes com acromegalia, a contraproposta da Ipsen vai no sentido de racionalizar esse gasto, garantindo o melhor cuidado ao paciente diante de uma tecnologia, e que vai gerar economias ao Ministério pelo simples fato de que a utilização da lanreotida para o tratamento da acromegalia não pode ser vista separadamente de sua utilização para TNE.

2. TRATAMENTO DE TNE NO SUS Assim, o segundo aspecto da contraproposta parte do princípio de que a construção do racional de tratamento de TNE com a lanreotida, não pode desconsiderar a sua atual utilização no SUS, nem os investimentos já realizados pelo Ministério da Saúde. Tal como está, a recomendação do plenário da CONITEC permite aos estabelecimentos habilitados como serviços oncológicos serem reembolsados quando utilizarem a lanreotida no tratamento de tumores neuroendócrinos. Essa utilização passa pela compra realizada de forma autônoma por cada serviço e, nesse caso, o valor de reembolso é aquele fixado para a quimioterapia do Apudoma, conforme a Tabela de Procedimentos do SUS cuja APAC tem valor corresponde a R\$ 1.062,65. Tomando por base esse valor e considerando as estimativas de incidência de TNE e, mais especificamente, as populações elegíveis para utilizar o medicamento, tal como consta no dossiê apresentado pela Ipsen, estima-se que o impacto orçamentário para o SUS, em 2022, chegue a R\$ 43 milhões no caso os pacientes com TNE são elegíveis para usar lanreotide dentro do valor da APAC da Apudoma. (Figura 04) Importante notar, no entanto, que, como o valor da APAC do Apudoma tende a não cobrir o custo do medicamento adquirido de forma individualizada e nem os gastos envolvidos na sua utilização, é possível que, mesmo com o reconhecimento de sua incorporação, os próprios serviços oncológicos não tenham os incentivos necessários para utilizar a lanreotida e, conseqüentemente, os pacientes ainda encontrem dificuldade para ter acesso ao medicamento. Isso sem mencionar a incompatibilidade clínica entre a APAC e as doenças que a lanreotida visa tratar. Diante do cenário acima, a Ipsen passa a apresentar, em linhas gerais, o racional que busca embasar uma contraproposta à CONITEC e ao Ministério da Saúde. A Tabela 03 reflete as condições atuais de compra e reembolso para a octreotida LAR (acromegalia) e para a lanreotida (acromegalia e TNE – foco do relatório preliminar). Importante frisar que ainda não são conhecidos os valores pagos pelo Ministério da Saúde na compra centralizada da octreotida LAR (20mg e 30mg), uma vez que nenhuma delas foi realizada em 2018. Considerando as condições apresentadas na tabela acima, espera-se que entre 2018 e 2022, o Ministério da Saúde gaste R\$ 599 milhões para tratar acromegalia e TNE juntos, com um investimento médio de cerca de R\$ 120 milhões ao ano. (figura 05)

IMPACTOS ESTIMADOS DE UMA CONTRAPROPOSTA Considerando essa magnitude de gastos, a Ipsen entende que seria interessante para o Ministério da Saúde considerar a utilização da lanreotida de forma mais ampla e racional tanto no tratamento da acromegalia quanto no de TNE. Para tanto, parte-se do pressuposto de uma compra centralizada. Estimativas iniciais feitas pela Ipsen – que serão certamente detalhadas caso seja do interesse do Ministério da Saúde – indicam a possibilidade de se alcançar economias da ordem de R\$ 35 milhões no período entre 2018 e 2022, com um investimento médio de cerca de R\$ 113 milhões/ano ao invés dos quase R\$ 120 milhões/ano esperados caso o atual cenário avance como está. Essas estimativas iniciais, no entender da Ipsen, convergem com a louvável busca, pelo Ministério da Saúde, da

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>economicidade atrelada à garantia da prestação de serviços e utilização de insumos de eficácia clínica comprovada para os pacientes e usuários do SUS. E, nessa esteira, a Ipsen coloca-se totalmente a disposição para detalhar o que seria essa contraproposta. Figuras e imagens disponíveis no documento anexado.</p> <p>5ª - Não</p>	
06/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. As evidências são contundentes e sólidas mostrando impacto tanto do ponto de vista de controle hormonal como de sobrevida livre de progressão. Não descarta conduta expectante. O procedimento hoje vigente está defasado não só por conta do grande surgimento de terapias eficazes e alternativas, mas também por conta da redação do critério de indicação (Ex. necessidade de disfunção hepática, elevação de 5HIAA acima de 150mg/24hs ou uso do termo APUDOMA). É necessário por uma questão técnica desmembrar o tratamento das síndromes hormonais de TNE do efeito anti-proliferativo e de terapia citorrredutora.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, Objetivamente estamos falando de droga mais barata que a alternativa atual, além do impacto clínico e da eficácia em vários tipos histológicos distintos de TNE.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	
06/02/2018	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. É a melhor terapia nesta condição</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	