

Acetato de lanreotida
para o tratamento de
tumores neuroendócrinos
gastroenteropancreáticos

Nº 354
Abril/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO.....	2
2.	A DOENÇA	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	7
3.	A TECNOLOGIA	9
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	10
5.	BUSCA COMPLEMENTAR REALIZADA PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC	13
A.	AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS DE EFICÁCIA.....	16
A.1	DESFECHOS CLÍNICOS QUE SE BASEIAM NA AVALIAÇÃO DO TUMOR	16
A.1.1	SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO E TEMPO ATÉ A PROGRESSÃO	16
B.	SOBREVIDA GLOBAL	23
C.	CONTROLE DE SÍNDROME CARCINÓIDE (USO DE MEDICAÇÃO DE RESGATE)	24
D.	AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA.....	24
6.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	25
6.1	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	25
6.2.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	28
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	32
9.	CONSULTA PÚBLICA	32
9.1	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	33
9.2	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.....	40
10.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	43
11.	DECISÃO	43
12.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
	ANEXO 1	47



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: ACETATO DE LANREOTIDA

Indicação: Tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos irresssecáveis metastáticos.

Demandante: Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.®

Contexto: Os tumores neuroendócrinos gastrintestinais e do pâncreas constituem um grupo heterogêneo de tumores com origem no sistema neuroendócrino difuso do trato gastrintestinal e de células neuroendócrinas ou pluripotentes do pâncreas. 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. Dessa forma, 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.

Pergunta: *“Análogos de somatostatina são eficazes e seguros no tratamento de adultos diagnosticados com tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos irresssecáveis localmente avançados ou metastáticos ou ativos após a cirurgia?”*

Evidências científicas: Foi construída estratégia e conduzida busca estruturada. Recuperaram-se 7 estudos clínicos e outros estudos de extensão e de análise de subgrupos. Os participantes tinham tumores neuroendócrinos irresssecáveis localmente avançados ou metastáticos de graus 1 ou 2, com as lesões primárias localizadas principalmente no intestino médio e pâncreas e com metástases majoritariamente hepáticas. Em dois estudos com melhor qualidade metodológica compararam-se os análogos de somatostatina (AS) lanreotida e octreotida com placebo em participantes não tratados anteriormente. Não há estudos de comparação direta entre esses dois medicamentos. Pode-se observar um efeito de ambos os AS na sobrevida livre de progressão, de forma que 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) e 53% menor no grupo que recebeu lanreotida em comparação com placebo (HR 0,47; IC 95% 0,30 a 0,73). Em indivíduos com progressão da doença em uso de análogos de somatostatina há evidência de qualidade metodológica mais limitada de que a associação de octreotida e everolimo traga maior benefício na sobrevida livre de progressão que o uso de octreotida isolado. Não foram relatados casos de regressão tumoral e poucos com resposta parcial sendo o principal efeito dos medicamentos o de estabilização dos



tumores avaliado por critérios radiológicos. Pela análise de evidência de baixa qualidade metodológica não se observa efeito desses medicamentos na sobrevida global dos participantes.

Avaliação econômica: Foi elaborado estudo de custo-efetividade para comparar o uso de lanreotida de liberação prolongada com a conduta expectante em modelo de Markov. Os desfechos avaliados foram sobrevida global e anos de vida ajustados pela qualidade em 6 e 30 anos. As razões incrementais de custo-efetividade foram de R\$ 52.775,13 e R\$ 40.478,00 por ano de vida ganho nos horizontes temporais de 6 e 30 anos, respectivamente.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O demandante conduziu uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do SUS projetando os gastos de uma possível incorporação de lanreotida de liberação prolongada (120 mg) para tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos no período de cinco anos em comparação com a conduta expectante. Utilizando-se o pressuposto de 100% de utilização do medicamento pelo sistema de saúde obteve-se como resultado impactos orçamentários incrementais de R\$ 103,63 milhões no primeiro ano e de R\$ 674,00 milhões como acumulado para os cinco anos. Aplicando-se taxas de difusão e pressupondo uma utilização gradual do medicamento obtêm-se impactos orçamentários incrementais de R\$ 18,6 milhões para o primeiro ano e de R\$ 252,00 milhões para os cinco anos.

Recomendação inicial da CONITEC: Os membros do plenário da CONITEC decidiram na 62ª reunião ordinária da Comissão em 6 de dezembro de 2017, por unanimidade, não criar um novo procedimento específico para tratamento de tumores neuroendócrinos com lanreotida, entendendo que já existe procedimento no SUS para tratamento desses tumores.

Consulta pública: A consulta pública nº 02/2018 foi realizada entre os dias 18/01/2018 e 06/02/2018. Foram recebidas 75 contribuições, sendo 22 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 53 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela consulta pública, o plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a sua recomendação inicial pela não incorporação do medicamento. Propôs-se como possibilidade a revisão do procedimento (quimioterapia paliativa de apudoma/tumor neuroendócrino) para que se avalie a real necessidade de alteração do valor e das especificações frente aos novos tratamentos aprovados para os tumores neuroendócrinos irresssecáveis.

Recomendação final da CONITEC: Os membros da CONITEC presentes na 64ª reunião ordinária, no dia 07 de março de 2018, deliberaram por unanimidade recomendar a não criação de procedimento quimioterápico específico para o uso da lanreotida para tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 336/2018 pela não incorporação da tecnologia.

Decisão final: O Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 16, de 27 de abril de 2018, publicada no DOU nº 82 de 30 de abril de 2018, Seção I, tornou pública a decisão de não criar procedimento quimioterápico específico para o uso do Acetato de Lanreotida para tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Como características gerais, os tumores neuroendócrinos gastrintestinais e do pâncreas constituem um grupo heterogêneo de tumores com origem no sistema neuroendócrino difuso do trato gastrintestinal e de células neuroendócrinas ou pluripotentes do pâncreas. Essas células produzem aminas e ácidos com diferentes perfis hormonais a depender do local de origem, que pode variar amplamente. Sabe-se hoje que a maioria ocorre de forma esporádica, mas há casos relacionados a síndromes familiares como MEN1, MEN2, neurofibromatose tipo 1 ou von Recklinghausen.

A prevalência e incidências desses tumores foram avaliadas em dois estudos retrospectivos conduzidos nos Estados Unidos e Europa (Yao *et al.*, 2008) (van der Zwan *et al.*, 2013). As prevalências foram de 35 por 100.000 em 2004 nos Estados Unidos e de 20 por 100.000 em 2008 na Europa. As incidências foram de 2,5 por 100.000 pessoas/ano na Europa e 5,25 por 100.000 pessoas/ano nos Estados Unidos. Os dados epidemiológicos variam significativamente em função do sexo, raça, tipo, grau e estágio tumorais e características genéticas. Não há documentos oficiais sobre a epidemiologia desses tumores no Brasil.

Quanto às características histológicas são compostos de lâminas monótonas de pequenas células arredondadas com pequenos núcleos uniformes, sendo as mitoses incomuns. A histopatologia tumoral é fundamental para o diagnóstico, tem valor prognóstico e é importante no planejamento da conduta terapêutica. Imunoistoquímica também é um aspecto importante e deve ser realizada na busca dos marcadores citoqueratina de baixo peso, sinaptofisina e cromogranina A para confirmar a natureza neuroendócrina desses tumores, que compartilham marcadores de células endócrinas gerais.

Outra característica histopatológica de importância prognóstica é o índice proliferativo (Ki67) que expressa o quantitativo de figuras mitóticas e a porcentagem de células ativas identificadas por imunoistoquímica.

De acordo com esses critérios e segundo a classificação morfológica proposta pela OMS há três grupos de prognóstico distintos: grau 1 (Ki67 \leq 2% e $<$ 2 mitoses/10 campos de grande aumento (HPF), grau 2 (Ki67 3%–20% e 2–20 mitoses/10 HPF) e grau 3 (Ki67 $>$ 20% e $>$ 20 mitoses/10 HPF) [1]. Os tumores de grau 1 (G1) e grau 2 (G2) são caracterizados como padrões altamente diferenciados com grupos aninhados ou formações pseudoglandulares. O tumor pouco diferenciado grau 3 (G3), que corresponde aos carcinomas neuroendócrinos, pode conter um padrão de células pequenas ou grandes (Riechelmann *et al.*, 2017).



Na maioria dos casos apresentam-se como tumores bem diferenciados, com baixos índices de proliferação e de crescimento lento, porém há casos mais agressivos. A histopatologia não tem valor no diagnóstico de malignidade que depende da presença de metástase ou invasão. Poucos são funcionais e secretam peptídeos biologicamente ativos de forma ectópica gerando síndromes funcionais específicas, raras ou possíveis.

Os tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos também são classificados de acordo com o local anatômico de origem (intestinos anterior, médio e posterior) visto que tumores provenientes de áreas semelhantes geralmente compartilham manifestações funcionais e histoquímicas. Os tumores do intestino médio, por exemplo, apresentam alto conteúdo de serotonina, causam mais frequentemente a síndrome carcinoide típica quando desenvolvem metástases, além de fazê-lo menos frequentemente para o osso (**Figura 1**). A maioria dos tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos tem origem no jejuno, íleo e cólon ou reto.

	Localização (% do total)	Incidência de metástases	Incidência de síndrome carcinoide
Intestino anterior			
Esôfago	< 0,1	—	—
Estômago	4,6	10	9,5
Duodeno	2,0	—	3,4
Pâncreas	0,7	71,9	20
Vesícula biliar	0,3	17,8	5
Brônquio, pulmão, traqueia	27,9	5,7	13
Intestino médio			
Jejuno	1,8	58,4	9
Íleo	14,9	—	9
Divertículo de Meckel	0,5	—	13
Apêndice	4,8	38,8	< 1
Cólon	8,6	51	5
Fígado	0,4	32	—
Ovário	1,0	232	50
Testículo	< 0,1	—	50
Intestino posterior			
Reto	13,6	3,9	—

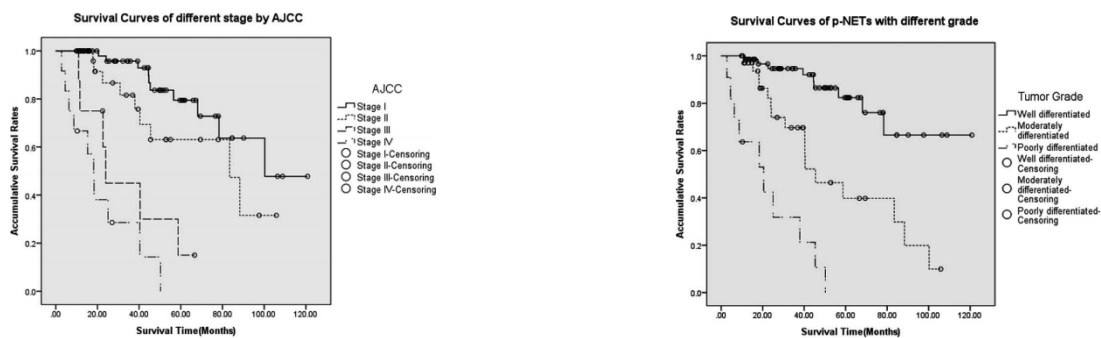
Figura 1 – Localização dos tumores neuroendócrinos gastrintestinais e frequência de metástases. **Fonte:** Jensen, R.T., 2013.

Além do sistema de gradação que considera o índice proliferativo e a diferenciação tumoral há também o sistema de estadiamento TNM, que se baseia no nível de invasão tumoral, no tamanho e extensão tumorais. Há diferentes sistemas de estadiamento para os tumores neuroendócrinos e na diretriz brasileira preconiza-se que alguns devem ser utilizados de forma prioritária a depender da finalidade, por exemplo, para ressecção de tumores recomendam que se execute o estadiamento patológico de acordo com as diretrizes do Comitê Conjunto Americano de Câncer (AJCC). Os sistemas de estadiamento são específicos para tumores de diferentes localizações anatômicas, mas de maneira geral os estádios mais avançados (III e IV) compreendem tumores que invadem ou ultrapassam a muscular própria ou a circunferência do órgão ou apresentam metástases em linfonodos regionais ou à distância.



Outros fatores prognósticos para os tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos são apresentação sintomática, presença e extensão de metástases hepáticas e em linfonodos, velocidade rápida de crescimento tumoral, presença de tumor no pâncreas em relação aos do trato gastrintestinal e idade mais avançada.

A importância dos sistemas de graduação e estadiamento se reflete nas diferenças significativas na sobrevida global de indivíduos com tumores em diferentes graus de diferenciação e estadiamento. Em estudo com indivíduos com tumores neuroendócrinos pancreáticos demonstrou-se que há diferença significativa na sobrevida global entre indivíduos nos estádios I e II quando comparados aos estádios III e IV (**Figura 2**) e entre indivíduos com tumores com graus de diferenciação baixa, moderada e alta (**Figura 3**).



Figuras 2 e 3 – Sobrevida em indivíduos com tumores neuroendócrinos pancreáticos. Curvas desagregadas por estágio tumoral (esquerda) e por grau de diferenciação (direita). **Fonte:** Yang *et al.*, 2015.

A mediana da sobrevida global em estudo norte-americano retrospectivo com 35.097 casos foi de 75 meses e desagregada por grau de diferenciação foi 124 e 64 meses para casos com tumores graus 1 e 2, respectivamente e de 10 meses para graus 3 e 4 (Yao *et al.*, 2008). Em estudo europeu a sobrevida em cinco anos foi de 64% entre 3.540 indivíduos com tumores neuroendócrinos do pâncreas e trato gastrintestinal bem diferenciados, não funcionais (van der Zwan *et al.*, 2013).

A mediana da sobrevida global em indivíduos com tumor bem ou moderadamente diferenciado e doença localizada é de 223 meses (18 anos), enquanto que para os indivíduos com metástases distantes é de 33 meses. Nos casos pouco diferenciados, mais agressivos, esses tempos diminuem para 34 e 5 meses, respectivamente (Yao *et al.*, 2008).

A idade de diagnóstico é geralmente entre a quinta e sexta décadas de vida. No diagnóstico, o estágio de apresentação da doença depende de fatores como localização primária do tumor e grau de diferenciação, raça e sexo.

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 do órgão. Nesse caso, de doença avançada, a dor e obstrução podem advir de fibrose do mesentério, isquemia intestinal, linfadenopatia ou ascite. Outros sintomas são anemia e deficiências nutricionais por mal absorção ou sangramento intestinal. No caso de tumores gastrintestinais de íleo ou jejuno, por exemplo, o diagnóstico se faz normalmente por análise histológica de lesões a esclarecer em procedimentos pré ou pós-cirúrgicos.

De acordo com a sensibilidade para cada caso, os exames de imagem devem também ser usados no diagnóstico, localização e estadiamento de tumores neuroendócrinos. Os exames com indicação de uso são a tomografia computadorizada (CT), ultrassonografia endoscópica e endorretal (USER) e ressonância nuclear magnética (RNM).

2.2. Tratamento recomendado

As informações sobre o tratamento recomendado foram extraídas das diretrizes brasileira e canadense para tratamento de tumores neuroendócrinos (Riechelmann *et al.*, 2017) (Singh *et al.*, 2016). Ainda não há diretrizes elaboradas pelo Ministério da Saúde. Há, entretanto, procedimento disponível na Tabela de Procedimentos do SUS por meio do qual é possível fazer o tratamento utilizando a quimioterapia paliativa para apudoma na doença loco-regional avançada, inoperável, metastática ou recidivada, em cardiopatia associada a síndrome carcinóide ou em tumor neuroendócrino (03.04.02.011-7 - QUIMIOTERAPIA DO APUDOMA/TUMOR NEUROENDÓCRINO AVANÇADO).

Atualmente o único tratamento curativo para os tumores neuroendócrinos é o cirúrgico. Indica-se como regra geral a ressecção completa do tumor primário na doença não metastática com intenção de cura em todos os casos elegíveis (doença ressecável). Nos tumores pancreáticos bem diferenciados com tamanho menor que 2 cm, especialmente grau G1, recomenda-se a conduta expectante com acompanhamento.

No caso de doença metastática a principal indicação para ressecção é para os casos sintomáticos com boa capacidade funcional. De forma mais específica, recomenda-se a ressecção dos tumores de graus G1 e G2 sintomáticos, com ou sem o envolvimento de linfonodos mesentéricos, e os primários do cólon ou reto sintomáticos. A ressecção do tumor primário pancreático ou gástrico na vigência de doença metastática não é recomendado. Para os casos assintomáticos recomenda-se a ressecção dos tumores primários do mesentério em casos selecionados, quando o tumor apresenta um risco significativo de complicações como obstrução e fibrose mesentérica.

Na doença ressecável recomenda-se também a ressecção (combinada com ablação combinada e radiofrequência) de metástases hepáticas nos casos de tumores graus G1 e G2 que apresentam metástases limitadas ao fígado.



Em indivíduos com doença não ressecável (por extensão da doença ou localização), **progressiva, metástases predominantemente hepáticas ou limitadas ao fígado inoperáveis** e sintomáticas (de difícil controle) e ainda com tumores bem ou moderadamente diferenciados e boa capacidade funcional recomenda-se tratamento locorregional por embolização ou quimioembolização hepáticas (doxorubicina, mitomicina e cisplatina).

Com relação às opções de tratamento sistêmico, os análogos de somatostatina são considerados a primeira linha de tratamento preferencial em indivíduos sem tratamento prévio **para tumores gastroenteropancreáticos bem diferenciados, inoperáveis, avançados progressivos, com Ki67 < 10%**. A conduta expectante pode ser recomendada para tumores bem-diferenciados, de preferência aqueles com G1, **não progressivos**, não-funcionantes, de baixo volume de doença e oligossintomáticos. Em tumores gastrointestinais não pancreáticos metastáticos inoperáveis preconiza-se o uso de terapia alvo com everolimo 10 mg **após a falha com análogos de somatostatina e progressão tumoral**.

Ainda nos tumores bem diferenciados inoperáveis a quimioterapia com temozolomida e capecitabina, capecitabina e oxaliplatina, FOLFOX, dacarbazina ou estreptozotocina isolada ou associada com 5-fluoracil é de eficácia limitada com taxas de resposta de 30 a 40%. Para os tumores pancreáticos a indicação é na doença com progressão clínica ou radiológica e nos gastrintestinais **quando há falhas de outras opções terapêuticas com doença progressiva**.

A ablação por radiofrequência percutânea pode ser considerada para a palição de pacientes com TNEs bem diferenciados (<3 cm), inoperáveis e **progressivos**, com um baixo volume de metástases hepáticas. A radioembolização com ítrio-90 e o transplante de fígado podem ser utilizadas na doença irresssecável, progressiva, **quando outras opções de tratamento sistêmico ou locorregional tenham sido esgotadas**.

Há tratamentos específicos para tumores pouco diferenciados e originários de síndromes genéticas.



3. A TECNOLOGIA

Tipo: medicamento.

Nome do princípio ativo: Acetato de lanreotida

Nome comercial: Somatuline® Autogel®

Apresentação: Solução injetável de liberação prolongada em seringa preenchida, pronta para uso, contendo 120 mg de acetato de lanreotida, expresso como lanreotida¹.

Excipientes: Água para injeção e ácido acético glacial

Via de administração: Subcutânea profunda

Fabricante: Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.®

Data da demanda: 28/06/17

Registro na ANVISA: SIM. VALIDADE: 08/2019

Indicação aprovada na ANVISA: tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos irrissecáveis, localmente avançados ou metastáticos em adultos.

Posologia: A dose recomendada é de uma injeção na concentração de 120 mg a cada 28 dias.

Tempo de tratamento: Recomendação médica de acordo com acompanhamento dos pacientes.

Contraindicações: Em indivíduos com sensibilidade conhecida a peptídeos derivados de somatostatina e menores que 18 anos.

Eventos adversos: Os mais comuns são distúrbios do sistema gastrointestinal, como diarreia, dor abdominal leve ou moderada e transitória, colelitíase, reações no local da injeção (dor, nódulos e endurecimento), bradicardia sinusal, vertigem, cefaleia, letargia, alopecia ou hipotricose.

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 18%) (21/11/17)
120 mg solução injetável liberação prolongada ct. sachê seringa preenchida ag. retrátil x 0,5 mL	R\$ 2.368,51	R\$ 2.368,51

*Preço com CAP e incluindo 18% de ICMS.

¹ Informações da bula do medicamento.



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandantes: Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.®

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela empresa Beaufour Ipsen Farmacêutica Ltda.® sobre eficácia e segurança do fármaco acetato de lanreotida² na forma de liberação prolongada (SOMATULINE® AUTOGEL®) para o tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos irresssecáveis localmente avançados ou metastáticos em adultos visando a subsidiar uma recomendação sobre sua incorporação ao Sistema Único de Saúde.

A empresa apresentou as evidências científicas na forma de parecer técnico-científico (PTC). Formulou-se por meio da estratégia PICO a pergunta utilizada para orientar uma busca estruturada (Tabela 1). Construiu-se a seguinte pergunta: “*O uso de acetato de lanreotida é eficaz e seguro em pacientes com TNE-GEP não ressecável ou com doença ativa após a cirurgia?* “. Dessa forma indicou o problema de saúde ao qual se aplica (população de interesse) a tecnologia em avaliação, sem definir comparadores.

Tabela 1 – Descrição dos parâmetros utilizados pelo demandante para construção da pergunta de pesquisa

P – População	Pacientes com tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos não indicados à cirurgia (casos não ressecáveis) ou com doença ativa após cirurgia.
I – Intervenção	Acetato de lanreotida (Somatuline® autogel®).
C - Comparação	Sem restrição de comparador.
O - Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança, qualidade de vida relacionada à saúde, tolerabilidade e sintomas clínicos. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas.

Fonte: processo MS 25000.400758/2017-21

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: Registro Cochrane Central de Ensaios Controlados; *The Cochrane Library*; MEDLINE via Pubmed; LILACS e CRD - *Centre for Reviews and Dissemination*. Segundo o demandante, foram também conduzidas buscas nos sítios eletrônicos de agências de avaliação de tecnologias e, de forma complementar, buscas manuais em no Google® por referências e resumos de publicações.

Expôs-se de forma completa e detalhada as estratégias de busca empregadas para pesquisa em cada uma das bases de dados consultadas, além do referencial teórico utilizado

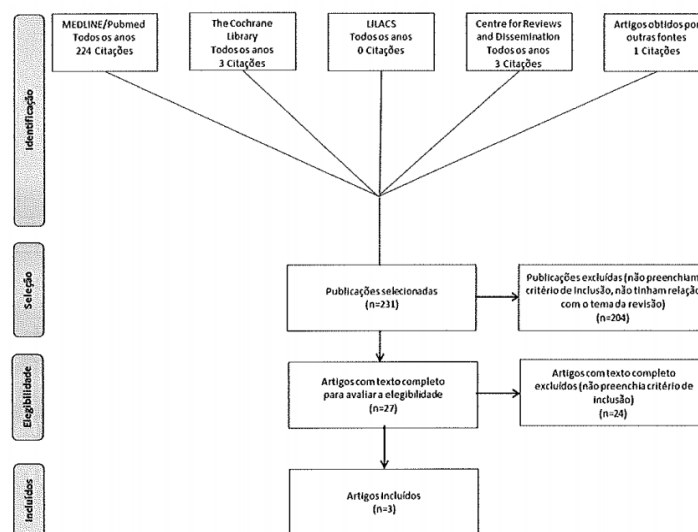
² De acordo com a denominação comum brasileira – DCB n° 05164 - acetato de lanreotida



para construí-las, apresentando por meio de tabelas as palavras-chaves, termos e descritores extraídos de tesouros, quando existentes. Foram utilizados filtros específicos para revisões sistemáticas, estudos clínicos controlados e randomizados, estudos observacionais e econômicos. Optou-se por não delimitar o período de busca e o idioma. As buscas foram realizadas até **novembro de 2016**.

Foram declarados os seguintes **critérios de inclusão** utilizados na seleção dos estudos incluídos no PTC: **(1)** metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados, estudos observacionais e avaliações econômicas; **(2)** artigos que envolvem pacientes com TNE-GEP tratados com acetato de lanreotida e **(3)** estudos que contivessem comparações diretas e indiretas com tratamentos de suporte disponíveis no SUS e placebo.

O processo de seleção de estudos para inclusão no PTC foi conduzido por dois revisores de forma independente, de forma que discordâncias eram resolvidas por um terceiro revisor. O processo foi registrado na forma de fluxograma (**Figura 4**). Após a busca nas bases de dados foram recuperados 231 estudos dos quais 27 foram selecionados para leitura integral e, por fim, 3 foram selecionados para inclusão no PTC. Apresentaram-se as justificativas para a exclusão dos 12 estudos não selecionados. Os estudos selecionados foram avaliados em relação à qualidade da evidência segundo metodologia constante nas Diretrizes Metodológicas para a Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014).



Fonte: processo MS [25000.400758/2017-21](#)

Figura 4 – Fluxograma de seleção de estudos elaborado pelo demandante



O demandante incluiu para análise 1 estudo clínico controlado randomizado com lanreotida de liberação prolongada (Caplin *et al.*, 2014 - CLARINET), 1 estudo de extensão correspondente ao ECR incluído (Caplin *et al.*, 2016 – CLARINET OLE) e 1 estudo retrospectivo (Kahn *et al.*, 2011), descrevendo-os, identificando-lhes o desenho, a população incluída, as intervenções e os comparadores, os desfechos, os resultados e a avaliação da qualidade das evidências. O estudo controlado e o estudo de extensão serão descritos na seção 5 de busca complementar.

Os **critérios de exclusão** declarados foram os seguintes: **(1)** intervenção não estava de acordo com a pergunta PICO; **(2)** comparador não estava de acordo com a pergunta PICO; **(3)** população não estava de acordo com a pergunta PICO.

O estudo de Khan e colaboradores (2011) é retrospectivo conduzido por meio da avaliação de registros em bases de dados hospitalares referentes ao tratamento (2001 a 2009) de 69 casos diagnosticados com tumores neuroendócrinos bem ou moderadamente diferenciados do intestino médio (íleo ou mesentério intestinal) e metastáticos. A maioria já havia se submetido a ressecção de tumor primário ou tratamento com radioisótopos enquanto uma menor parte havia utilizado octreotida de liberação prolongada. Onze desses participantes apresentavam prova documental de doença estável antes do estudo. Realizou-se uma análise dos resultados das avaliações radiológicas desses participantes conduzidas de acordo com os critérios RECIST³ por um radiologista independente. Como resultado observou-se que progressão radiológica ocorreu em 21 dos 69 casos avaliados (30%) com mediana da sobrevida livre de progressão não atingida durante o tempo médio de 33 meses de acompanhamento. Não houve resposta parcial ou completa ao tratamento. Dezenove morreram durante o período de acompanhamento e a mediana da sobrevida global não foi atingida nesse período (faixa de 4–108 meses). A sobrevida global para todos os pacientes foi de 96% no 1 ano, 78% em 3 anos 72% em 5 anos. A sobrevida livre de progressão avaliado por critério radiológico foi de 93%; 75% e 59%, respectivamente.

³ Além de outros critérios utiliza a medida unidimensional do tumor, em pelo menos uma dimensão (diâmetro mais longo). Considera como resposta completa o desaparecimento de todas as lesões incluindo os linfonodos; resposta parcial a redução de pelo menos 30% na soma dos diâmetros das lesões; progressão da doença aumento de pelo menos 20% na soma dos diâmetros das lesões e o surgimento de novas lesões e doença estável quando não se observa nenhuma das definições anteriores.



5. BUSCA COMPLEMENTAR REALIZADA PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC

A Secretaria Executiva da CONITEC realizou busca complementar com o objetivo de identificar outros artigos possivelmente relevantes que pudessem contribuir para a avaliação da tecnologia em análise. Nessa busca complementar foram incluídos termos para recuperar estudos realizados com octreotida, outro análogo de somatostatina com registro na Anvisa para o uso no tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos. O princípio ativo diaspartato de pasireotida, outro análogo de somatostatina registrado no Brasil, não foi incluído como termo nas estratégias de busca porque o registro desse medicamento no Brasil não contempla o tratamento de tumores neuroendócrinos. Com a inclusão de octreotida foram definidas nova estratégia PICO e questão de busca (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Componentes da pergunta elaborada pelo DGITS para estruturar a busca em bases de dados

Componente da pergunta de pesquisa	Descrição
População	Adultos diagnosticados com tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos irressecáveis localmente avançados, metastáticos ou ativos após a cirurgia.
Intervenção	Análogos de somatostatina com registro no Brasil para tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos.
Comparador	Sem restrições
Desfechos	Sem restrições

A partir desses elementos se elaborou a seguinte pergunta de pesquisa: *“Análogos de somatostatina são eficazes e seguros no tratamento de adultos diagnosticados com tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos irressecáveis localmente avançados ou metastáticos ou ativos após a cirurgia?”*

Considerando a pergunta de pesquisa, para a elaboração das estratégias de busca foram consultados os tesouros Mesh e Decs, além de revisões sistemáticas, estudos clínicos e outros documentos sobre o tema para recuperar os descritores mais adequados. As estratégias de busca, as bases nas quais foram utilizadas, as datas nas quais foram conduzidas as buscas e os documentos recuperados são apresentados na **Tabela 3**. Foram também realizadas buscas manuais por artigos ou outros documentos.



Tabela 3 – Bases e parâmetros utilizados nas buscas conduzidas pelo DGITS

Base de dados	Estratégia de busca	Data da busca e filtros utilizados	Documentos recuperados
PUBMED	("neuroendocrine tumor" OR "neuroendocrine tumors" OR "neuroendocrine tumour" OR "neuroendocrine tumours" OR "Neuroendocrine Tumors"[Mesh] OR "Gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumor"[Supplementary Concept] OR adenoma OR adenomas OR apudoma OR apudomas OR carcinoid OR carcinoids OR argentaffinoma OR argentaffinoma OR somatostatinoma OR somatostatins OR "islet cell tumor" OR "islet cell tumors" OR "island cell tumour" OR "island cell tumours" OR nesidioblastoma OR nesidioblastomas OR insulinoma OR insulinomas OR "multiple endocrine neoplasia" OR "multiple endocrine adenopathy" OR "multiple endocrine adenopathies" OR "multiple endocrine adenomatosis" OR "familial endocrine adenomatosis" OR "familial endocrine adenomatosis" OR "multiple endocrine neoplasms" OR vipoma OR vipomas OR "diarrheogenic tumor" OR "diarrheogenic tumors" OR "diarrheogenic tumour" OR "diarrheogenic tumours" OR "VIP secreting tumor" OR "VIP secreting tumors" OR "VIP secreting tumour" OR "VIP secreting tumours" OR "Pancreatic cholera" OR "Verner-Morrison syndrome" OR "Verner Morrison syndrome" OR "neuroendocrine carcinoma" OR "neuroendocrine carcinomas") AND ("Octreotide"[Mesh] OR octreotide OR sandostatin OR sandostatin OR "sandostatin LAR" OR "lanreotide"[Supplementary Concept] OR lanreotide OR somatuline OR somatuline OR "somatuline autogel" OR somatuline) AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh])	19/10/2017. Estudos publicados nos últimos 10 anos e realizados em humanos	1345
COCHRANE	gastroenteropancreatic tumor or gastroenteropancreatic tumour	25/10/2017	1
COCHRANE	neuroendocrine tumor or neuroendocrine tumour	25/10/2017	3
Turning Research Into Practice – Trip database®	("neuroendocrine tumor" or "gastroenteropancreatic tumor") and ("somatostatin analog" or lanreotide or octreotide)	25/10/2017. Filtros: estudos primários, revisões sistemáticas, estudos clínicos controlados e estudos pivotais	199
CRD/UNIVERSITY OF YAORK	"neuroendocrine tumour"	25/10/2017	9
Clinical trials	("neuroendocrine tumour" or "neuroendocrine tumor") and (lanreotide or octreotide)	25/10/2017 Filtro para estudos finalizados ou interrompidos e realizados em adultos.	4
Lilacs	(carcinoma neuroendócrino OR carcinoma neuroendócrino OR neuroendocrine carcinoma OR apudoma) AND ((octreotide OR octreótido OR octreotida) OR (lanreotida OR lanreotide) OR ("somatostatin analog" OR "análogo da somatostatina" OR "somatostatin/analogs & derivatives" OR "somatostatina/análogos & derivados"))	25/10/2017	25
TOTAL			1586



Foram recuperados 1586 documentos em busca até outubro de 2017. Além das bases sugeridas pelo demandante conduziu-se também busca na base de registro de estudos clínicos – *Clinical Trials* e Trip database, nas quais foram recuperados 203 documentos.

Os critérios utilizados para a seleção dos estudos foram: (1) estudo clínico controlado randomizado; (2) revisão sistemática; (3) participantes com tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos metastáticos ou localmente avançados irrissecáveis (4) tratamento com análogos de somatostatina (5) avaliação de progressão tumoral ou mortalidade. Os documentos foram selecionados de acordo com esses critérios e o processo foi registrado em fluxograma de seleção (**Figura 5**).

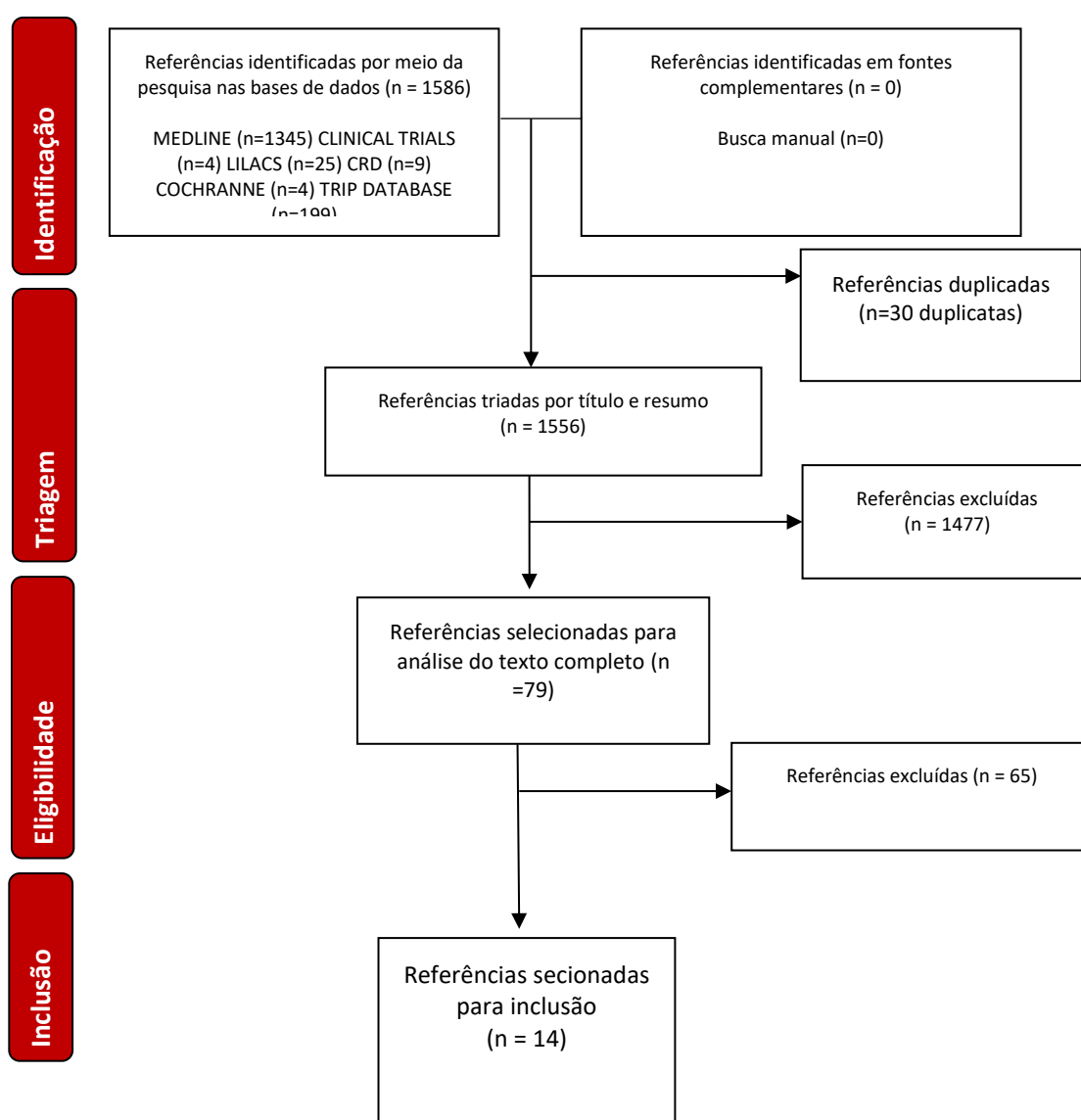


Figura 5 – Fluxograma de seleção de estudos



Entre os estudos avaliados foram selecionados 14 artigos para inclusão na análise, os quais foram sistematizados por desfecho e apresentados a seguir. Foram identificados 3 desfechos de eficácia entre os artigos selecionados, sobrevida livre de progressão, sobrevida global e controle de síndrome carcinoide, além de informações de segurança. Os estudos incluídos também foram descritos na íntegra (**Anexo 1**).

Entre os estudos recuperados há 7 estudos clínicos de grande porte e outros sete estudos de extensão ou análises de subgrupos desses estudos originais. Entre os estudos clínicos não foram identificadas comparações diretas entre os análogos de somatostatina octreotida e lanreotida.

A qualidade dos desfechos foi avaliada por meio da ferramenta da colaboração Cochrane (**Tabela 4**). Por fim, discute-se a segurança dos medicamentos.

A. AVALIAÇÃO DOS DESFECHOS DE EFICÁCIA

A.1 DESFECHOS CLÍNICOS QUE SE BASEIAM NA AVALIAÇÃO DO TUMOR

A.1.1 SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO E TEMPO ATÉ A PROGRESSÃO

A sobrevida livre de progressão (SLP) é definida como o tempo entre a randomização e a progressão da doença ou morte do participante por qualquer causa. O tempo até a progressão é definido como o tempo entre a randomização e a progressão da doença, não incluindo eventuais mortes dos participantes.

No que se refere à validação do desfecho sobrevida livre de progressão em relação à sobrevida global (desfecho finalístico) na avaliação do efeito de vários tratamentos medicamentosos, inclusive com análogos de somatostatina, em tumores neuroendócrinos, identificou-se em metanálise (2.530 pacientes e 30 braços de estudos) que há uma correlação modesta entre esses desfechos (coeficiente de correlação de Spearman $r=0,587$; IC 95% 0,249 — 0,925), prevendo que 58% da variação na sobrevida global poderia ser explicada por variações na sobrevida livre de progressão em indivíduos com tumores neuroendócrinos submetidos a esses tratamentos (IMAOKA *et al.*, 2017).

Do ponto de vista regulatório, a adequação da SLP como um desfecho substituto para aprovação é altamente dependente de outros fatores como tamanho do efeito, duração do efeito e avaliação de risco-benefício em relação a outras terapias disponíveis. Nesse cenário é essencial para a análise que se selecionem estudos randomizados, preferencialmente com cegamento e nos quais seja conduzida uma revisão externa, cega e independente dos desfechos substitutos (avaliação radiológica externa) (BRASIL, 2015).



Efeito de octreotida de liberação prolongada em relação a placebo

Foi incluído um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego de fase 3 no qual se 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 tumor⁴, como desfecho primário, em 85 participantes com tumores neuroendócrinos (PROMID - Rinke *et al.*, 2009). Os participantes tinham diagnóstico recente de tumores neuroendócrinos de origem primária no intestino médio ou tumores primários de origem desconhecida, contanto que se descartasse a possibilidade de serem pancreáticos ou de origem torácica. Não se especifica se os tumores tinham origem esporádica ou herdada, como também não se identifica se a doença era estável ou em progressão no momento da randomização. 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. A maioria dos participantes tinha se submetido a cirurgia para ressecção do tumor primário e tinha metástase hepática com volume menor ou igual que 10%. A progressão tumoral radiológica foi avaliada por meio dos critérios da Organização Mundial da Saúde⁵ que se baseiam em alterações dimensionais do tumor. Em análise por intenção de tratar foram registrados 26 e 41 eventos de progressão tumoral radiológica confirmados centralmente nos grupos octreotida e placebo, respectivamente. Dessa forma, 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. Registrou-se somente uma resposta parcial e nenhuma resposta completa. Há uma possibilidade do efeito ser maior em indivíduos com menor carga de metástases hepáticas, mas essa hipótese deve ser confirmada por estudos clínicos. É um estudo para o qual não foram identificados erros sistemáticos além de uma incerteza com relação ao método utilizado para a ocultação da alocação (**Tabela 4**). Falhas em manter a alocação em sigilo podem resultar em estimativas de efeito exageradas, mas há a possibilidade de que isso seja minimizado em estudos nos quais se utilizam desfechos medidos de forma objetiva (Woods *et al.*, 2008), como é o caso da progressão tumoral radiológica e morte no estudo em análise.

⁴ Definido pelos autores como o tempo entre a randomização até a primeira progressão tumoral ou morte relacionada ao tumor.

⁵ Se baseiam na soma dos produtos dos diâmetros máximo e diâmetro perpendicular ao diâmetro máximo. A resposta completa é definida como um desaparecimento completo de todas as lesões tumorais, a resposta parcial foi definida como uma redução de 50% no produto de diâmetros perpendiculares do tumor sem detecção de novas metástases, doença estável foi definida como uma redução de menos de 50% mas não superior a um aumento de 25% no produto dos diâmetros perpendiculares e a doença progressiva foi definida como um aumento de mais de 25% no produto dos diâmetros perpendiculares ou o aparecimento de novas metástases.



Efeito de lanreotida de liberação prolongada em relação a placebo

Foi identificado um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego de fase 3 no qual indivíduos com tumores neuroendócrinos (n=204) foram submetidos por 96 semanas a tratamentos com lanreotida de liberação prolongada (120 mg por injeção subcutânea a cada 28 dias) ou placebo (solução de cloreto de sódio por injeção subcutânea a cada 28 dias). Os participantes eram adultos, com tumores esporádicos bem ou moderadamente diferenciados, com índice proliferativo menor que 10% ou de células mitóticas ≤ 2 mitoses por 10 campos de grande aumento⁶ (graus 1 e 2). Os tumores primários eram localizados no pâncreas, intestino delgado, intestino grosso, reto e anus ou eram de origem desconhecida, mensuráveis na linha de base e em sua maioria não funcionantes. Todos os participantes tinham doença estável, sem progressão nos últimos seis meses antes do estudo. Foram incluídos somente participantes com tumores irresssecáveis, localmente avançados ou com doença metastática e que não receberam tratamento prévio, inclusive com análogos de somatostatina. Em relação ao estudo PROMID, observa-se que nesse estudo foram incluídos indivíduos com tumores moderadamente diferenciados e originários de outras partes do sistema digestivo, além intestino médio. O desfecho primário foi avaliado por equipe central preferencialmente por meio de tomografia computadorizada utilizando-se os critérios RECIST⁷. Mais pacientes no grupo lanreotida (53 vs. 26 participantes (52% vs. 25%)) completaram o estudo sem eventos (morte ou progressão da doença avaliado por equipe central). De acordo com o estudo a progressão tumoral ou morte tem 53% menos chance de acontecer no grupo que recebeu lanreotida em comparação com placebo (a mediana da sobrevida livre de progressão não foi atingida para o grupo que recebeu lanreotida versus 18 meses para o grupo que recebeu placebo – HR 0,47; IC 95% 0,30 a 0,73). Na semana 48, 67 de 101 (66%) no grupo lanreotida estavam vivos e apresentavam doença estável e 50 de 103 (49%) no grupo placebo (p<0,05) e na semana 96, 53 de 101 (52%) e 26 de 103 (25%) (p<0.001), respectivamente. O estudo apresenta baixo risco de viés para esse desfecho.

Efeito da associação de octreotida de liberação prolongada com everolimo em relação ao uso isolado de octreotida de liberação prolongada

Diferentemente do estudo CLARINET, nesse foram incluídos somente participantes diagnosticados com doença progressiva no período de doze meses anteriores à inclusão e com histórico de tratamento com análogos de somatostatina (octreotida) (n=429). Trata-se de estudo de fase 3, multicêntrico, randomizado e duplo-cego conduzido em adultos com capacidade funcional menor ou igual a 2 na escala de Zubrod (OMS)⁸ com tumores

⁶ Grau 1 (Ki67 $\leq 2\%$ e < 2 mitoses/10 campos de grande aumento (HPF) e grau 2 (Ki67 3%–20% e 2–20 mitoses/10 HPF).

⁷ Além de outros critérios utiliza a medida unidimensional do tumor, em pelo menos uma dimensão (diâmetro mais longo). Considera como resposta completa o desaparecimento de todas as lesões incluindo os linfonodos; resposta parcial a redução de pelo menos 30% na soma dos diâmetros das lesões; progressão da doença aumento de pelo menos 20% na soma dos diâmetros das lesões e o surgimento de novas lesões e doença estável quando não se observa nenhuma das definições anteriores.

⁸ Escala de Performance status de Zubrod (ECOG, OMS): PS 0: Totalmente ativo; sem restrições funcionais; PS 1: Atividade física extenuante é restrita; deambula sem qualquer dificuldade e é capaz de realizar trabalho leve; PS 2: Capaz de se auto cuidar, porém incapaz de qualquer atividade laboral. Capaz de manter-se em pé mais do que 50% do tempo de vigília; PS 3: Capacidade limitada de autocuidados; confinado à cama ou à cadeira mais de 50% do tempo de vigília; PS 4: Completamente incapaz, não consegue se auto cuidar, totalmente confinado à cama ou à cadeira; PS 5: Morte.



neuroendócrinos irressecáveis localmente avançados ou metastáticos de graus 1 ou 2, funcionais e mensuráveis na linha de base de acordo com os critérios RECIST. Os primários eram localizados principalmente no intestino médio e pulmão, com metástases majoritariamente hepáticas. Os participantes foram randomizados para receber octreotida LAR (30 mg a cada 28 dias por via intramuscular) em associação com everolimo (10 mg por dia por via oral) ou placebo (comprimido oral) até a progressão da doença, saída do estudo em função de eventos adversos ou por vontade própria. A mediana do tempo de seguimento foi de 28 meses, com duração mediana de 37 semanas no grupo everolimo em associação a octreotida LAR e de 36,6 semanas no grupo octreotida LAR. A mediana da sobrevida livre de progressão avaliada por equipe única central foi de 16,4 meses para o grupo que recebeu everolimo (103 eventos - IC 95% 13,7–21,2) e de 11,3 meses para o grupo que recebeu placebo (120 eventos - IC 95% 8,4 a 14,6). A necessidade de redução de doses dos medicamentos ou de interrupções nos tratamentos foi maior no grupo que recebeu everolimo (65% vs, 35%). Dessa forma, como resultado desse estudo, determinou-se que a chance de ocorrer progressão tumoral ou morte é 23% menor no grupo que recebeu everolimo em comparação com placebo (HR 0,77 (IC 95% CI 0,59–1,00)), entretanto há a possibilidade desse efeito ocorrer devido ao acaso e não em função das intervenções avaliadas. Os resultados desse estudo devem ser vistos com cautela uma vez que houve considerável perda de informações relacionadas aos desfechos (viés de atrito) (Tabela 4) e também desequilíbrio de fatores prognósticos importantes entre os grupos avaliados na linha de base, como uma maior incidência de tumores primários do pulmão no grupo que recebeu everolimo (15% vs 5%).

Efeito da associação de octreotida com interferon-alfa em relação ao uso isolado de octreotida

Foi incluído um estudo de fase 3, randomizado e aberto por meio do qual se avaliou de forma comparativa os efeitos de tratamentos com octreotida (200 µg 3X ao dia por via subcutânea) administrada isoladamente ou em associação com interferon-alfa (4,5 X 10⁶ UI, 3X por semana) no tempo até a falha do tratamento que inclui progressão tumoral definida pelos critérios da OMS, morte, ou saída de estudo (**Arnold et al. 2005**). Os participantes eram adultos (n=105), não tratados anteriormente e em sua maioria com doença progressiva antes do início do estudo. Eram diagnosticados com doença metastática ou localmente avançada, com tumores primários bem diferenciados principalmente no pâncreas e intestino médio. Os tumores deveriam ser mensuráveis pelos critérios da OMS na linha de base. A progressão tumoral foi a principal razão para que se considerasse a falha do tratamento (69.5%), seguida por eventos adversos (12,4%), morte (5,7%) e decisão dos participantes (2,8%). Falha no tratamento ocorreu em 50% dos participantes de cada braço no período de seis meses e não foi estatisticamente diferente entre os grupos avaliados (HR 1,12 IC 95% (0,74 –1,69); p=0,59). O estudo é aberto e há incerteza com relação à ocultação da alocação dos participantes o que pode ser fonte de erro na estimativa do efeito dessas intervenções, já que para esse desfecho se considera também como evento a saída do estudo por decisão dos participantes e profissionais.



Efeito da associação de octreotida de liberação prolongada com bevacizumabe em relação à associação de octreotida de liberação prolongada com interferon-alfa

Incluiu-se um estudo de fase 3, randomizado, aberto, delineado para avaliar o efeito de octreotida de liberação prolongada (20 mg por via intramuscular no primeiro dia e a cada 21 dias) em associação a bevacizumabe (15 mg/Kg intravenoso, no primeiro dia) ou interferon-alfa (5 milhões de unidades 3X por semana por via subcutânea) na sobrevida livre de progressão de indivíduos com tumores neuroendócrinos (n=402), definida como o tempo entre a randomização e a ocorrência de um dos seguintes eventos: progressão dos tumores definida por uma equipe central (critérios RECIST), formação de novas lesões, deterioração sintomática dos participantes (definida pelos centros participantes) ou morte. Os participantes eram adultos com tumores irrissecáveis localmente avançados ou metastáticos, bem ou moderadamente diferenciados (graus 1 ou 2). Os participantes deveriam ter pelo menos uma das seguintes características: doença progressiva; síndrome carcinoide refratária; tumor grau 2 e mais de seis sítios de metástases ou doença metastática gástrica ou do intestino posterior.

Os tumores primários eram principalmente do intestino médio e mensuráveis pelos critérios RECIST na linha de base e os participantes tinham boa capacidade funcional, principalmente 0 na escala Zubrod. A maioria dos participantes tinha doença progressiva, com metástases hepáticas ou nos linfonodos e cerca da metade já fazia uso de octreotida. A mediana da sobrevida livre de progressão resultado da avaliação de uma equipe central foi de 16,6 meses para no grupo que recebeu bevacizumabe e 15,4 meses (IC 95% 12,9 a 19,6 meses) no grupo que recebeu interferon-alfa (IC 95% 9,6 a 18,6 meses). A progressão radiológica da doença ocorreu em 91% dos participantes que receberam bevacizumabe e em 93% dos que receberam interferon e não houve diferença estatística entre os riscos para progressão tumoral ou outros eventos descritos quando se comparam os grupos de tratamento (HR 0,93; IC 95% 0,73 a 1,18; P = 0,55). Da mesma forma que o estudo anterior, esse é aberto e há incerteza com relação à ocultação da alocação dos participantes o que pode ser fonte de erro na estimativa do efeito dessas intervenções, já que para esse desfecho se considera também como evento a saída do estudo por decisão dos participantes e profissionais.

Efeito da associação de lanreotida com interferon-alfa em relação ao uso isolado de lanreotida

Foi incluído um estudo randomizado de fase 3, aberto, no qual foram avaliados os efeitos de lanreotida (1 mg 3X por dia por injeção subcutânea) isoladamente ou em associação com interferon-alfa (5 X 10⁶ U 3X por semana por injeção subcutânea) na taxa de progressão tumoral em um ano avaliada por meio dos critérios da OMS. Os participantes não foram submetidos a tratamento anterior com análogos de somatostatina e foram diagnosticados com tumores neuroendócrinos bem diferenciados, metastáticos, com localização primária no pâncreas e intestino médio, com histórico de progressão no período de três meses antes do estudo de acordo com os critérios da OMS. A proporção de indivíduos com tumores primários pancreáticos é maior nesse estudo em relação aos outros incluídos nessa análise. Nos casos indicados foram realizadas cirurgias para retirada dos tumores antes da progressão. Vinte e cinco participantes



foram tratados com lanreotida, 27 com interferon e 28 com a combinação desses medicamentos. No período de 12 meses de tratamento, progressão tumoral foi observada em 14 de 25 participantes no grupo que recebeu lanreotida; 15 de 27 no grupo interferon e 14 de 28 no grupo combinação. Não houve diferença significativa nas taxas de resposta parcial; estabilização da doença ou progressão tumoral entre os grupos ($p=0,312$; log-rank). Não houve remissão completa dos tumores em nenhum dos grupos. Com relação aos aspectos metodológicos, não fica claro se houve ocultação da sequência de alocação dos participantes e se a avaliação do desfecho (progressão tumoral radiológica) foi conduzida de forma cega, o que pode gerar erros na estimativa de efeito, apesar de se tratar de desfecho objetivo (Tabela 3).

Nos estudos descritos anteriormente e nos quais se utiliza placebo como comparador o efeito dos análogos de somatostatina se traduz quase que exclusivamente na estabilização dos tumores (doença estável), aumentando o tempo até a progressão, registrando-se, entretanto, poucos casos de resposta parcial e nenhum caso de resposta completa segundo critérios OMS ou RECIST. Dessa forma, pela análise da evidência disponível não se demonstra que esses medicamentos promovam a redução ou erradicação dos tumores. Esse efeito se demonstra principalmente em indivíduos com doença metastática ou localmente avançada, não tratados anteriormente, com tumores bem diferenciados do intestino médio e pâncreas. Já em indivíduos com doença progressiva em uso de análogos de somatostatina a adição de everolimo ao tratamento com octreotida parece aumentar o tempo até a progressão ou morte em relação a octreotida isolada, o que parece não ocorrer pela adição de interferon-alfa. Os tratamentos com a associação entre octreotida e bevacizumabe e octreotida e interferon-alfa, nesses indivíduos, parecem não serem diferentes quando se avalia a progressão tumoral.

Tabela 4 – Avaliação da qualidade dos estudos incluídos – ferramenta Cochrane

		ESTUDOS AVALIADOS					
Domínio	Especificação do critério	PROMID – octreotida LAR vs. placebo	CLARINET – lanreotida AUTOGEL vs. placebo	RADIANT-2 octreotida LAR + everolimo vs. Octreotida LAR	Arnold <i>et al.</i> octreotida + interferon-alfa vs. octreotida.	CONSORT - octreotida LAR+ interferon-alfa vs. octreotida LAR+ bevacizumabe	Faiss <i>et al.</i> lanreotida + interferon alfa vs. lanreotida
Viés de seleção	Geração da sequência de alocação	Geração de números randômicos por computador. Baixo risco de viés.	Geração de números randômicos por computador/sistema de voz interativo. Baixo risco de viés.	Sistema interativo de resposta por voz (IVRS). Baixo risco de viés.	Geração de números randômicos por computador. Baixo risco de viés.	Randomização adaptativa, por algoritmo de computador (Pocock-Simon). Baixo risco de viés.	Randomização em tabela de números randômicos conduzida por equipe central. Baixo risco de viés.
	Ocultação da alocação	Incerto, não descreve o método que utilizou para ocultar a alocação dos participantes	Sim, por meio de envelopes selados, preparados por equipe central. Baixo risco de viés.	Ocultação da alocação dos participantes e profissionais. Baixo risco de viés.	Incerto, não descreve o método que utilizou para ocultar a alocação dos	Incerto, não descreve o método que utilizou para ocultar a alocação dos participantes	Incerto, não descreve o método que utilizou para ocultar a alocação dos participantes



		e profissionais. Risco de viés incerto.			participantes e profissionais. Risco de viés incerto.	e profissionais. Risco de viés incerto.	e profissionais. Risco de viés incerto.
Viés de performance (por desfecho)	Cegamento dos participantes e profissionais.	Para tempo até a progressão Sim, estudo duplo-cego. É improvável que o cegamento tenha sido quebrado. Baixo viés.	Para sobrevida livre de progressão. Sim, estudo duplo-cego. É improvável que o cegamento tenha sido quebrado. Baixo viés.	Para sobrevida livre de progressão. Sim, estudo duplo-cego. É improvável que o cegamento tenha sido quebrado. Baixo viés.	Para sobrevida livre de progressão. Não houve cegamento e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento. Alto risco de viés.	Para sobrevida livre de progressão. Não houve cegamento e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento. Alto risco de viés.	Taxa de progressão tumoral em um ano. Não houve cegamento e é improvável que os desfechos avaliados sejam influenciáveis pela falta de cegamento. Baixo risco de viés.
Viés de detecção (por desfecho)	Cegamento de avaliadores de desfecho	Para tempo até a progressão. Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado. Baixo risco de viés.	Para sobrevida livre de progressão. Sim, desfecho avaliado por equipe central de forma cega. Baixo risco de viés.	Para sobrevida livre de progressão. Sim, desfecho avaliado por equipe central de forma cega. Baixo risco de viés.	Para sobrevida livre de progressão. Sim, desfecho avaliado de forma cega. Baixo risco de viés.	Para sobrevida livre de progressão. Sim, desfecho avaliado de forma cega. Baixo risco de viés.	Taxa de progressão tumoral em um ano. Somente os casos críticos foram avaliados por radiologista independente. Risco de viés incerto.
Viés de atrito	Desfechos incompletos (os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise?)	Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse. Baixo risco de viés.	Não houve perda de dados dos desfechos. Baixo risco de viés.	Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção. Alto risco de viés.	Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse. Baixo risco de viés.	Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos. Baixo risco de viés.	Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos. Baixo risco de viés.
Viés de relato	Relato de desfecho seletivo	O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados. Baixo risco de viés.	O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto. Baixo risco de viés.	O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados. Baixo risco de viés.	O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados. Baixo risco de viés.	O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados. Baixo risco de viés.	O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados. Baixo risco de viés.



B. SOBREVIDA GLOBAL

A sobrevida global (SG) é definida como o tempo da randomização até morte por qualquer causa e é medida na população por intenção de tratar. Há consenso de que a SG é o desfecho mais confiável e usualmente o preferido, quando puderem ser conduzidos estudos clínicos para avaliar corretamente a sobrevida, por ser uma medida direta universalmente aceita de benefício clínico do medicamento. Pelo fato de ser um desfecho preciso de mensurar, documentado pela data da morte, não está sujeito ao viés de análise. Pode ocorrer viés no resultado de SG nos casos em que há a migração de pacientes de um dos braços do estudo para o outro, ao se atingir um desfecho secundário; ao ocorrer progressão da doença ou após uma diferença em termos de progressão ser detectada entre os grupos. O uso de linhas de tratamento subsequentes, ao se atingir um desfecho secundário ou ao ocorrer a progressão da doença, também pode levar ao viés no resultado de SG (BRASIL, 2015).

Em nenhum dos estudos que foram incluídos na análise se observou efeito de análogos de somatostatina utilizados de forma isolada ou em associação na sobrevida global dos participantes. Na maioria dos estudos a avaliação da sobrevida global foi prejudicada pela possibilidade dos indivíduos nos grupos placebo ou em uso de um medicamento isolado iniciarem tratamento ou migrarem para o braço com tratamento associado em função da progressão da doença. No PROMID foram detectadas, após 6,5 anos, nove mortes no grupo placebo (mediana da sobrevida global 73,7 meses) e 7 mortes para o grupo octreotida de liberação prolongada (mediana da sobrevida global 77,4 meses) (HR 0,81 (IC 95% 0,30 a 2,18; $P=0,77$)). Depois em 12 anos de acompanhamento também não se observou diferença entre os grupos (HR = 0,83 (IC 95% 0,47–1,46); $P=0,51$). Esquema de tratamento com lanreotida também não foi diferente de placebo quando se avaliou a sobrevida global após cinco anos ($p=0,88$; 19/101 mortes lanreotida e 17/103 mortes placebo). Em indivíduos com doença já em progressão após o uso de análogos de somatostatina, a mediana da sobrevida global foi de 29,2 meses para o grupo que recebeu octreotida de liberação prolongada e 35,2 meses para o grupo octreotida em associação a everolimo e a diferença não foi estatisticamente significativa (HR 1,17; 95% CI, 0,92-1,49). Ainda em indivíduos com doença progressiva não se registrou diferença na sobrevida global entre esquemas com octreotida em associação a bevacizumabe ou interferon-alfa (HR 1,16 IC 95% 0,88 – 1,55; $p=0,29$) em avaliação realizada 36 meses após o início do tratamento. Em população semelhante, a mediana do tempo de sobrevida global também não foi significativamente diferente entre os grupos quando avaliada 12 meses após a randomização para receber octreotida ou interferon-alfa (1,19 IC 95% 0,67–2,13; $p=0,55$).

Dessa forma, é possível que não haja um efeito de análogos de somatostatina na sobrevida global de indivíduos com tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos em relação ao placebo (ou à conduta expectante), entretanto, esse resultado é incerto devido aos fatores intervenientes descritos. Em indivíduos com a doença progressiva é necessário confirmar se o efeito da adição de everolimo ou interferon não são diferentes do efeito de octreotida isolada, assim como a possibilidade da associação de octreotida com interferon não ser diferente da associação com bevacizumabe.



C. CONTROLE DE SÍNDROME CARCINOIDE (USO DE MEDICAÇÃO DE RESGATE)

Foi incluído um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego delineado para avaliar o efeito de lanreotida autogel em comparação a placebo na frequência de uso de octreotida de curta duração durante 16 semanas como medicação de resgate para minimizar sintomas característicos de síndrome carcinoide. Os participantes incluídos (n=115) foram adultos, diagnosticados com tumores neuroendócrinos com ou sem metástases hepáticas, sem progressão tumoral, histórico de síndrome carcinoide e que não tivessem utilizado análogos de somatostatina anteriormente ou que fossem comprovadamente responsivos a esses medicamentos para resgate de sintomas relacionados a síndrome carcinoide. A porcentagem média de dias de uso de octreotida como medicação de resgate foi significativamente maior nos participantes que fizeram uso de placebo durante 16 semanas (para lanreotida autogel 33,7%; (IC 95% 25,0%-42,4%); para grupo placebo 48,5%; (IC 95%, 39,6%-57,4%). Diferença absoluta de -14,8% (IC 95% -26,8 a -2,8); p=0,017).

D. AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DOS ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA

Os análogos de somatostatina são aprovados pela Anvisa para uso em tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos e já incorporados ao SUS para tratamento de acromegalia e gigantismo hipofisário. Há uma ampla e longa experiência de uso de octreotida e lanreotida, sendo os eventos adversos descritos nos estudos aqui incluídos aqueles já descritos e esperados para esses medicamentos. A tolerabilidade em longo prazo é favorável. Os principais eventos adversos descritos nos maiores estudos (PROMID, CLARINET e RADIANT-2) foram diarreia (37,3%); esteatorréia (39,3%); flatulência (28,1%); dor no local da injeção (28,1%); litíase da vesícula biliar (17,9%); êmese (11,5%) hiperglicemia (10,8%); bradicardia (4,3%) e colangite (4,3%).



6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.1 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

O demandante optou por conduzir uma análise de custo-efetividade na perspectiva do SUS comparando o tratamento com lanreotida à conduta expectante. A análise se baseou em um modelo de Markov estruturado pelo demandante em Excel® (**Figura 6**). O modelo pressupõe que os indivíduos transitem entre três estados de saúde: “livre de progressão tumoral”; “progressão tumoral” e “morte”. De acordo com a simulação, durante o estado livre de progressão os indivíduos seriam tratados com lanreotida de liberação prolongada ou se submeteriam à conduta expectante e assim que progridem interrompem lanreotida ou saem da conduta expectante e iniciam o melhor cuidado de suporte. Os resultados foram expressos como custo por anos de vida ganhos ou custo por anos de vida ajustados pela qualidade. Avaliou-se também a sobrevida livre de progressão no modelo.

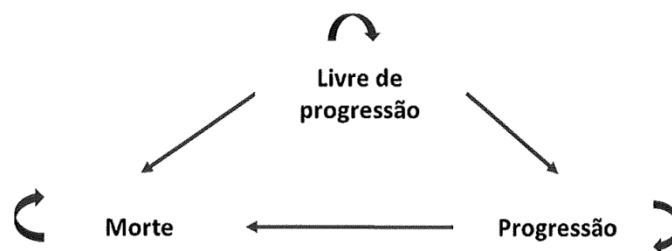


Figura 6 - Modelo de Markov submetido pelo demandante.

Os custos foram divididos naqueles provenientes dos recursos utilizados na fase livre de progressão, para a qual se considerou o custo da utilização de lanreotida ou o da conduta expectante, e na fase de progressão, na qual se considerou o custo do o melhor cuidado de suporte. O custo do medicamento, para a fase sem progressão, foi extraído da tabela da CMED, utilizando-se o preço máximo de venda ao governo (PMVG) acrescido de ICMS 18%, ou seja, R\$ 2.368,51 por seringa preenchida de 120 mg. Em reavaliação dessas informações verifica-se que o valor está de acordo com o constante na tabela CMED atualizada em 21/11/2017 e a concentração (120 mg) está de acordo com o que se utiliza no estudo clínico utilizado para extração das informações de efetividade (CLARINET) e com o que se preconiza na bula do medicamento. Entretanto, o valor mais adequado seria pelo menos o de ressarcimento pelo SUS, que já oferta esse medicamento (06.04.29.008-0 - LANREOTIDA 120 MG INJETÁVEL (POR SERINGA PREENCHIDA – R\$ 1.513,36). Não fica claro também qual a posologia e o número total de doses utilizadas por cada paciente durante todo o período da simulação. Para fase de progressão foram utilizados os valores das APACs referentes ao tratamento de adenocarcinomas avançados no SUS, que não correspondem aos tumores neuroendócrinos. Foram utilizadas APACs para vários tipos de adenocarcinomas, de acordo com a localização anatômica. O valor



final do tratamento na fase de progressão foi deduzido pela ponderação dos valores das APACs pela incidência dos diversos tipos de adenocarcinomas em diversas partes anatômicas. Dessa forma chegou-se a um valor de R\$ 1.333,85, como o valor do melhor cuidado de suporte após a progressão. Estaria correto a utilização do valor R\$ 1.062,65 correspondente ao valor de ressarcimento do procedimento 03.04.02.011-7 - QUIMIOTERAPIA DO APUDOMA/TUMOR NEUROENDÓCRINO AVANÇADO, esse, de fato, utilizado para o tratamento de tumores neuroendócrinos avançados.

As informações de eficácia foram extraídas do estudo CLARINET, para os desfechos sobrevida livre de progressão (para grupo intervenção e placebo) e sobrevida global somente nos indivíduos que receberam tratamento com lanreotida 120 mg e de um estudo epidemiológico (Yao *et al.*,2008) para o desfecho sobrevida global em indivíduos que não recebiam nenhum tratamento e, portanto, estariam simulando a conduta expectante. Aqui seria mais adequado que se extraíssem todas as informações do estudo CLARINET, já que também tem braço placebo que poderia ser utilizado para simular a sobrevida global no grupo submetido à conduta expectante. A maior adequação se refere às possíveis diferenças entre as populações incluídas em ambos aos estudos, principalmente com relação à distribuição de fatores prognósticos da doença. Importante reforçar que tanto no estudo CLARINET quanto em outros estudos aqui apresentados não se demonstrou benefício da utilização de análogos de somatostatina na sobrevida global dos participantes com tumores neuroendócrinos.

Foram conduzidas simulações para os períodos de 6 e 30 anos com taxas de desconto de 5%, de maneira que, para a mais longa foram feitas extrapolações das curvas de sobrevida global e livre de progressão, uma vez que o tempo de acompanhamento nos estudos foram menores que 30 anos. Não fica claro, entretanto, qual a metodologia utilizada para extrapolação dos dados de seguimento para 30 anos.

Para o desfecho anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) foram extraídas informações de um estudo econômico, no qual se determinam utilidades de 0,71 para a doença não progressiva e 0,61 para a doença progressiva. As utilidades foram determinadas pelo método *time trade-off* de aferição de preferências por estados de saúde envolvendo 100 indivíduos no Reino Unido.

A razão incremental de custo-efetividade resultante da simulação de tratamentos com lanreotida ou conduta expectante (tratamento deferido) por 6 anos de acordo com os pressupostos apresentados anteriormente foi de R\$ 52.775,13 (R\$ 98.287,61/1,8624 anos de vida ganhos) por ano de vida ganho (**Tabela 5**) e de R\$ 40.478,00 por ano de vida ganho em um horizonte temporal de 30 anos (**Tabela 6**).



Tabela 5 – Resultados de custo, efetividade e razão de custo efetividade incremental para anos de vida ganhos no horizonte temporal de 6 anos

Resultados	Somatuline	Tratamento deferido	Incremental
Custos	R\$ 109.487,09	R\$ 11.199,47	R\$ 98.287,61
Livre de progressão	R\$ 86.546,31	R\$ 0,00	R\$ 86.546,31
Progressão	R\$ 22.940,78	R\$ 11.199,47	R\$ 11.741,31
Efetividade			
Sobrevida livre de progressão	3,0450	1,9162	1,1288
Sobrevida global	4,4783	2,6159	1,8624
QALY	3,2190	1,9023	1,3167
Razão custo-efetividade incremental (SG)			R\$ 52.775,13

SLP: sobrevida livre de progressão. SG: sobrevida global.

Fonte: elaborado pelo demandante

Tabela 6 – Resultados de custo, efetividade e razão de custo efetividade incremental para anos de vida ganhos no horizonte temporal de 30 anos

Resultados	Somatuline	Tratamento deferido	Incremental
Custos	R\$ 191.699,87	R\$ 29.228,96	R\$ 162.470,91
Livre de progressão	R\$ 138.618,83	R\$ 0,00	R\$ 138.618,83
Progressão	R\$ 53.081,04	R\$ 29.228,96	R\$ 23.852,08
Efetividade			
Sobrevida Livre de Progressão	4,8771	2,3535	2,5236
Sobrevida Global	8,1934	4,1796	4,0138
QALY	5,7783	2,9261	2,8522
Razão custo-efetividade incremental (SG)			R\$ 40.478,00

SLP: sobrevida livre de progressão. SG: sobrevida global.

Fonte: elaborado pelo demandante

Dessa forma, de acordo com o modelo sugerido, o tratamento com lanreotida de liberação prolongada em relação à conduta expectante aumentaria a sobrevida global em 71,20% (4,48 vs. 2,62) em seis anos e em 96,03% (8,19 vs.4,18) em 30 anos. É um resultado que não reflete o que se demonstra nos estudos clínicos, nos quais as medianas da sobrevida livre de progressão não são estatisticamente diferentes entre os grupos que receberam essas mesmas intervenções.

Para o desfecho anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) as razões incrementais de custo-efetividade foram de R\$ 74.648,68 por ano de vida ajustado pela qualidade no horizonte temporal de seis anos e de R\$ 56.963,28 por AVAQ no horizonte de 30 anos.

Em relação à sobrevida livre de progressão observou-se um aumento de 58,91% para o grupo que recebeu lanreotida em seis anos e de 107,23% para esse grupo em 30 anos.



O demandante conduziu análise de sensibilidade probabilística com 1.000 iterações para os desfechos sobrevida global e anos de vida ajustados pela qualidade no horizonte de 30 anos.

Os parâmetros variados foram informações de efetividade dos desfechos sobrevida global para o grupo lanreotida e sobrevida livre de progressão para os grupos lanreotida e conduta expectante, além dos valores de outras apresentações de lanreotida (60 e 90 mg) e dos valores das APACs para o tratamento de adenocarcinomas no SUS. Aqui não fica claro o motivo da utilização dos valores de outras apresentações de lanreotida como parâmetro uma vez que essas não são utilizadas para tratamento de tumores neuroendócrinos. Também não fica claro a não inclusão da sobrevida global do grupo conduta expectante na análise por se tratar de um parâmetro crítico na análise, dada a escolha do demandante de utilizar e comparar informações provenientes de estudos diferentes.

Em ambas as simulações todas as 1.000 iterações geraram razões de custo-efetividade incrementais que mostram aumento de efetividade (em anos de vida ganhos ou anos de vida ajustados pela qualidade) com aumento paralelo de gastos.

É provável, dadas as falhas metodológicas apontadas, que as razões de custo-efetividade incrementais estejam subestimadas uma vez que é possível que a razão entre a efetividade em termos de anos de vida ganhos seja menor do que a apresentada, como demonstram os estudos clínicos nos quais se estudaram esse parâmetro com ambas as condutas avaliadas nesse estudo. Uma vez que esse parâmetro não foi avaliado na análise de sensibilidade não foi possível estimar o efeito de sua variação no resultado do estudo.

6.2. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante conduziu uma análise de impacto orçamentário na perspectiva do SUS projetando os gastos de uma possível incorporação de lanreotida de liberação prolongada (120 mg) para tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos no período de cinco anos.

De acordo com o PICO proposto pelo demandante a população elegível para receber o medicamento é composta por adultos diagnosticados com tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos irrissecáveis localmente avançados, metastáticos ou ativos após a cirurgia.

No modelo de impacto orçamentário o demandante considerou que a população elegível poderia ser estimada utilizando-se informações epidemiológicas. Dessa forma utilizou-se, para estimar o quantitativo de pacientes que iriam utilizar o medicamento no primeiro ano da análise (2018), a prevalência (13,22 por 100.000 habitantes) da doença extraída de estudo epidemiológico europeu envolvendo 21.066 casos diagnosticados entre 1995 e 2002 de tumores neuroendócrinos em 21 países. Essa prevalência corresponde aos tumores bem diferenciados



do pâncreas e intestino médio, ativos e não-ativos. Utilizou-se também informações da população brasileira extraídas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) às quais se aplicou a taxa extraída do estudo para deduzir o número de elegíveis no primeiro ano.

Para determinar o número de elegíveis nos anos subsequentes do modelo foram consideradas séries históricas de incidências dos tumores em diferentes locais anatômicos entre os anos de 1973 e 2002. A partir dessas informações foram conduzidas regressões lineares para projetar as incidências para os anos de 2019 a 2022. Não fica claro se a incidência aplicada nos anos subsequentes do modelo para simular a entrada de elegíveis é uma média ponderada dessas recuperadas do estudo e desagregadas por local anatômico do tumor. No cálculo do número de elegíveis nos anos subsequentes a 2018 também foram consideradas as morte e progressões tumorais, hipótese para a suspensão do tratamento. Não fica claro qual foi a procedência das informações de mortalidade e progressão tumoral.

Assim fazendo deduziu-se um quantitativo de elegíveis para cada um dos cinco anos do modelo, aos quais ainda se aplicaram os seguintes critérios de elegibilidade⁹ para restringi-los: 31,9% para contabilizar somente os tumores graus 1 ou 2 e depois 59,1% para tumores de graus 1 ou 2 com estadiamento II a IV (restando 18,85%). Considerou-se ainda um abatimento de 24,7% de indivíduos que, por alegadamente terem cobertura do Sistema Suplementar de Saúde, não usariam o SUS (**Tabela 7**).

Tabela 7 – Quantitativo de elegíveis a receber o tratamento por ano antes (acima) e após a aplicação de critérios de elegibilidade selecionados pelo demandante no período de 2018 a 2022.

TNE	2018	2019	2020	2021	2022
GEP	27.654	10.391	10.679	10.967	11.255
TNE-GEP	2018	2019	2020	2021	2022
Elegíveis ao Somatuline® autogel®	3.926	1.475	1.516	1.557	1.598

Os custos médios de tratamento por paciente por ano foram extraídos do estudo de custo-efetividade elaborado pelo demandante e referem-se ao custo do medicamento lanreotida e do melhor tratamento de suporte após a progressão tanto para o grupo inicialmente tratado quanto para o grupo submetido à conduta expectante (**Tabela 8**).

⁹ Os critérios de elegibilidade foram referenciados por literatura científica.



Tabela 8 – Custo médio por paciente para cenários lanreotida e tratamento deferido (conduta expectante) para o período de 2018 a 2022

Ano de tratamento	Somatuline	Tratamento deferido
1º ano	R\$ 26.487,85	R\$ 92,02
2º ano	R\$ 22.441,07	R\$ 1.568,25
3º ano	R\$ 19.326,59	R\$ 3.164,46
4º ano	R\$ 16.076,19	R\$ 2.300,82
5º ano	R\$ 13.524,92	R\$ 2.124,71

Utilizando-se as informações do quantitativo de elegíveis e do gasto individual calculou-se o impacto orçamentário incremental considerando um cenário projetado de introdução de lanreotida e um cenário considerando a conduta expectante. O impacto incremental foi calculado inicialmente sem a utilização das taxas de difusão no sistema de saúde pressupondo-se que todos os elegíveis já receberiam o tratamento assim que entrassem no sistema (**Tabela 9**). Depois calculou-se o impacto incremental com a utilização das taxas de difusão de lanreotida de 18%, 42%, 61%, 70% e 75%¹⁰ por ano, para o período de cinco anos (**Tabela 10**).

Tabela 9 – Impacto orçamentário incremental (em milhões de reais) pressupondo uso de 100% de lanreotida de liberação prolongada entre os elegíveis para o período de 2018 a 2022.

Impacto orçamentário	2018	2019	2020	2021	2022
Cenário projetado	R\$ 103,99	R\$ 127,18	R\$ 149,14	R\$ 166,88	R\$ 183,37
Tratamento Padrão	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Somatuline® autogel®	R\$ 103,99	R\$ 127,18	R\$ 149,14	R\$ 166,88	R\$ 183,37
Cenário referência	R\$ 0,36	R\$ 6,29	R\$ 14,88	R\$ 16,22	R\$ 19,12
Tratamento Padrão	R\$ 0,36	R\$ 6,29	R\$ 14,88	R\$ 16,22	R\$ 19,12
Incremental	R\$ 103,63	R\$ 120,88	R\$ 134,26	R\$ 150,66	R\$ 164,25

Tabela 10 – Impacto orçamentário incremental (em milhões de reais) pressupondo diferentes taxas de difusão de lanreotida de liberação prolongada elegíveis para o período de 2018 a 2022.

Impacto orçamentário	2018	2019	2020	2021	2022
Cenário projetado	R\$ 19,01	R\$ 37,40	R\$ 63,64	R\$ 84,04	R\$ 105,04
Tratamento Padrão	R\$ 0,30	R\$ 5,13	R\$ 11,58	R\$ 11,08	R\$ 11,45
Somatuline® autogel®	R\$ 18,72	R\$ 32,27	R\$ 52,06	R\$ 72,96	R\$ 93,59
Cenário referência	R\$ 0,36	R\$ 6,29	R\$ 14,88	R\$ 16,22	R\$ 19,12
Tratamento Padrão	R\$ 0,36	R\$ 6,29	R\$ 14,88	R\$ 16,22	R\$ 19,12
Incremental	R\$ 18,65	R\$ 31,10	R\$ 48,76	R\$ 67,82	R\$ 85,92

¹⁰ Dados foram sugeridos pelo demandante.



Utilizando-se o pressuposto de 100% de utilização do medicamento pelo sistema de saúde obteve-se como resultado impactos orçamentários incrementais de R\$ 103,63 milhões no primeiro ano e de R\$ 674,00 milhões como acumulado para os cinco anos. Aplicando-se as taxas de difusão e pressupondo uma utilização gradual do medicamento obtêm-se impactos orçamentários incrementais de R\$ 18,6 milhões para o primeiro ano e de R\$ 252,00 milhões para os cinco anos.

Esse estudo de impacto orçamentário tem algumas limitações como a estimativa da população elegível e a importação dos custos do estudo de custo-efetividade. Com relação à estimativa de elegíveis, não fica claro quais foram as taxas de mortalidade e progressão tumoral utilizadas para, em conjunto com as incidências anuais, estimar a população para os anos subsequentes a 2018. Fato é que a população diminui ao longo do período apesar de se tratar de doença indolente com longa sobrevida livre de progressão. Outra questão é a aplicação do critério de elegibilidade de cobertura do Sistema de Saúde Suplementar, que além de não estar referenciado, vai contra a característica de atendimento universal do SUS, de forma que, mesmo com cobertura pelo sistema suplementar, esses indivíduos poderiam utilizar o SUS. No que se refere aos custos, a importação das informações do estudo de custo-efetividade trouxe também as falhas já apontadas com relação à escolha do preço de tabela do medicamento e não o que é efetivamente pago pelo SUS que já incorporou lanreotida 12 mg e também à escolha dos procedimentos de ressarcimento do tratamento pós progressão, correspondentes ao tratamento de adenocarcinomas e não de tumores neuroendócrinos avançados.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os análogos de somatostatina lanreotida e octreotida, ambos de liberação prolongada já estão incorporados ao SUS para o tratamento de acromegalia e gigantismo hipofisário. Nesse pedido de incorporação pleiteia-se a ampliação do uso para o tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos irresssecáveis, bem diferenciados e em estágio avançado. O principal efeito desses medicamentos é a estabilização dos tumores em relação à conduta expectante medida por critério radiológico, não se observando regressão da doença ou efeito na sobrevida global. Essa evidência parte de dois estudos clínicos randomizados controlados por placebo de boa qualidade metodológica para o desfecho sobrevida livre de progressão, conduzidos em participantes com tumores primários no intestino médio e pâncreas de graus 1 e 2 (até Ki67 < 10%) no estudo em que se avalia lanreotida e no intestino médio e grau 1 para octreotida, com baixo volume de metástase hepáticas e não tratados anteriormente. No estudo em que se avalia lanreotida os participantes em sua maioria não tinham doença progressiva, enquanto essa informação não está disponível para o estudo com octreotida. O uso desses medicamentos estaria também associado a uma menor utilização de medicação de resgate nos casos de síndrome carcinoide. A incorporação desses medicamentos estaria associada a impactos orçamentários incrementais de R\$ 18,6 milhões para o primeiro ano e de R\$ 252,00 milhões para os próximos cinco anos.



8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

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. Essa matéria será disponibilizada para consulta pública com recomendação inicial de não incorporação, 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.

9. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 02/2018 foi realizada entre os dias 18/01/2018 e 06/02/2018. Foram recebidas 75 contribuições, sendo 22 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 53 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características dos participantes, e a segunda, sobre as contribuições acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características dos participantes, e a segunda, sobre as contribuições acerca do relatório em consulta, está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram avaliadas separadamente para cada formulário. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é



apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC.

9.1 Contribuições técnico-científicas

Das 22 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, **quatro** foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

Perfil dos participantes

Tabela 11 - Características dos participantes da consulta pública nº 02 por meio do formulário técnico científico.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	18(82)
Pessoa jurídica	4(18)
Paciente	-
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	-
Profissional de saúde	17(77)
Interessado no tema	1(4,5)
Sexo	
<i>Feminino</i>	9(50)
<i>Masculino</i>	9(50)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	2(11)
<i>Branco</i>	14(78)
<i>Indígena</i>	-
<i>Pardo</i>	2(11)
<i>Preto</i>	-
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	-
<i>18 a 24 anos</i>	-
<i>25 a 39 anos</i>	14(78)
<i>40 a 59 anos</i>	4(22)
<i>60 anos ou mais</i>	-



Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	1(4)
<i>Nordeste</i>	3(14)
<i>Sul</i>	-
<i>Sudeste</i>	18(82)
<i>Centro-oeste</i>	-

Evidência Clínica

Dentre as contribuições, foram identificadas 10 alusivas às evidências clínicas, das quais nove foram consideradas válidas. Todas as contribuições válidas foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC. As contribuições se basearam nos seguintes fundamentos principais que estão descritos abaixo e em seguida discutidos:

- O uso do medicamento melhora os sintomas causados pela secreção hormonal tumoral e pode ser utilizado em síndrome carcinoide – **em 7 contribuições;**
- Há poucas opções eficazes para tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos irressecáveis e bem diferenciados no SUS que apresentam baixa resposta à quimioterapia citotóxica ($\approx 30\%$) – **em 7 contribuições;**
- O medicamento prolonga a sobrevida livre de progressão e portanto exerce um efeito antiproliferativo – **em 6 contribuições;**
- Há discrepância entre os valores do procedimento e o valor de mercado do medicamento – **em 5 contribuições;**
- Os critérios laboratoriais para a liberação da APAC (quimioterapia paliativa do apudoma/tumor neuroendócrino) não contemplariam boa parte dos casos diagnosticados com TNEs - **em 3 contribuições;**
- Não há diretriz terapêutica que regulamente a APAC;
- Sugere a utilização do procedimento 03.04.10.001-3 TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTES ONCOLÓGICOS para a aquisição de lanreotida;
- Observou-se um aumento da incidência de TNEs na população brasileira;



- Excelente perfil de segurança do medicamento;
- Por ser injetável está disponível pela saúde suplementar, o que causaria uma inequidade de acesso, principalmente porque mais há mais indivíduos com acesso a planos de saúde privados nas regiões sudeste e sul.

Em relação à eficácia e segurança do medicamento tanto no que diz respeito ao efeito no aumento da sobrevida livre de progressão, quanto na melhoria dos sintomas causados pela secreção hormonal tumoral e no tratamento de síndrome carcinoide, não se entende como discordantes aquelas contribuições nas quais foram reforçadas essas características do medicamento em relação à recomendação inicial da CONITEC, uma vez que essa Comissão entendeu que o medicamento é eficaz quando se avaliou a sobrevida livre de progressão em indivíduos com tumores irresssecáveis e também na diminuição da frequência de utilização de terapia de resgate em indivíduos com síndrome carcinoide ou com sintomas causados por secreção tumoral.

Nesse contexto, citamos os trabalhos científicos submetidos nas contribuições visando a subsidiar a argumentação favorável à incorporação do medicamento:

1. Riechelmann *et al.*, 2017¹¹, uma revisão da literatura sobre o tratamento de síndrome carcinoide, incluindo a utilização de análogos de somatostatina. Esse estudo por não se tratar de uma revisão sistemática, geralmente não é considerado na avaliação de evidências. Entretanto não há discordância entre o entendimento da Comissão e o que se discute na revisão. A esse respeito reforça-se o que está descrito no relatório no item 5-C, *“a porcentagem média de dias de uso de octreotida como medicação de resgate foi significativamente maior nos participantes que fizeram uso de placebo durante 16 semanas (para lanreotida autogel 33,7%; (IC 95% 25,0%-42,4%); para grupo placebo 48,5%; (IC 95%, 39,6%-57,4%). Diferença absoluta de -14.8% (IC 95% -26.8 a -2.8); p=0,017”*.

2. Riechelmann *et al.*, 2017¹² - Diretrizes para o tratamento de tumores neuroendócrinos pelo grupo brasileiro de pesquisa em tumor gastrointestinal; Pavel *et al.*, 2016¹³ – Consenso ENETS (conferência de Viena) e Kulke *et al.*, 2017¹⁴ - Consenso da *National Comprehensive Cancer Network*. O primeiro estudo, a diretriz brasileira, foi citado no parecer no item *“tratamento recomendado”*. Em todos os estudos preconiza-se a utilização de

¹¹ *Ther Adv Med Oncol.* 2017, Vol. 9(2) 127–137 DOI: 10.1177/1758834016675803

¹² *Ecancer* 2017, 11:716 – DOI: 10.3332/ecancer2017.716

¹³ *Neuroendocrinology* 2016;103:172–185. DOI: 10.1159/000443167

¹⁴ Disponível em https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf



análogos de somatostatina no tratamento de síndrome carcinoide e sintomas relacionados à secreção hormonal tumoral, o que também representa o entendimento da Comissão a esse respeito. É também consistente o entendimento de que é possível utilizar os análogos de somatostatina como primeira linha de tratamento antiproliferativo em tumores intestinais e pancreáticos irresssecáveis, avançados e bem diferenciados, incluindo indivíduos com mais de 25% de comprometimento hepático nos casos metastáticos. Esse entendimento provém principalmente dos estudos de fase III CLARINET e PROMID, ambos incluídos e discutidos nesse parecer. O entendimento da Comissão não foi diferente do que se demonstra nos consensos apresentados nas contribuições.

3. Öberg *et al.*, 2004¹⁵ - *Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system* – trata-se de consenso de especialistas a respeito do uso de análogos de somatostatina no tratamento de tumores endócrinos gastroenteropancreáticos. É um trabalho publicado antes da realização de dois estudos clínicos fundamentais e que norteiam o tratamento com tumores neuroendócrinos atualmente, os já citados CLARINET e PROMID. Dessa forma esse estudo não foi considerado para análise.

4. Modlin *et al.*, 2008¹⁶ - *Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours* – trata-se de revisão não sistemática da literatura publicada em 2008 e portanto já bastante desatualizada, principalmente porque publicada antes da realização dos estudos CLARINET e PROMID.

5. Pantuzo *et al.*, 2006¹⁷ - *Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma* – trata-se de estudo observacional prospectivo sobre o uso de análogos de somatostatina em tumores neuroendócrinos, no qual se avalia a progressão tumoral em longo prazo. Atualmente há estudos controlados randomizados, incluídos nesse parecer, que representam nível mais alto de evidência sobre o assunto. A dose de lanreotida utilizada nesse estudo (de 60 mg) foi inferior à atualmente preconizada (estudo CLARINET).

6. Estudos CLARINET, PROMID e extensões, que já foram incluídos e avaliados nesse parecer.

Superadas questões relacionadas à eficácia e segurança do medicamento e entendendo que não há discordâncias entre a recomendação inicial da Comissão e aquilo que se apreende dos estudos apresentados, passa-se a avaliar outros aspectos que também foram abordados nas contribuições. Esses dizem respeito principalmente ao procedimento 03.04.02.011-7 -

¹⁵ *Annals of Oncology* 15: 966–973, 2004. DOI: 10.1093/annonc/mdh216

¹⁶ *Lancet Oncol* 2008; 9: 61–72

¹⁷ *Ann Oncol*. 2006 Mar;17(3):461-6. Epub 2005 Dec 19.



quimioterapia paliativa do apudoma / tumor neuroendócrino avançado (apudoma - doença locorregional avançada, inoperável, metastática ou recidivada; alteração da função hepática; dosagem do ácido 5-hidroxi-indol-acético > 150 mg/dia; cardiopatia associada à síndrome carcinoide) **ou** de tumor neuroendócrino. É por meio desse procedimento que se ressarcem os gastos dos hospitais credenciados em oncologia quando fazem tratamento para tumor neuroendócrino, que é de livre padronização pelos hospitais credenciados.

O que se alega é que o valor de compra de lanreotida 120 mg, de R\$ 2.347,00¹⁸, não é compatível com o valor de ressarcimento do procedimento que é de R\$ 1.062,00. Outra questão se relaciona aos critérios para liberação da APAC que, segundo as contribuições recebidas, não seriam compatíveis com boa parte dos casos clínicos que se apresentam tanto para tratamento de síndrome carcinoide quanto para tratamento antiproliferativo. Aqui transcrevemos a contribuição: *“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”*.

Partindo dessas hipóteses, da incompatibilidade entre valores e dificuldade de operacionalização do procedimento para o fim de tratamento de tumores neuroendócrinos, tecem-se uma série de desdobramentos possíveis e que seriam causados por essa situação. O primeiro é que se geraria uma dificuldade de acesso ao medicamento, e que esse, mesmo sendo preconizado pela CONITEC, será pouco utilizado pelos hospitais credenciados. Outros acreditam que o acesso seria diferencial entre os hospitais credenciados na rede de oncologia que atende o SUS, o que geraria uma heterogeneidade nos esquemas de tratamento utilizados entre os hospitais e também entre os Estados da Federação e ainda em relação à saúde suplementar. Essa heterogeneidade seria aprofundada pelo fato de não haver diretriz do Ministério da Saúde para o tratamento de tumores neuroendócrinos. O valor considerado baixo para o procedimento, dificultaria também o acesso a outros tratamentos como a terapia alvo e radionuclídeos.

Em relação a essas questões submete-se artigo **“Diferenças no tratamento sistêmico do câncer no Brasil: meu SUS é diferente do teu SUS”**¹⁹ publicado em 2017. No estudo se publicam os resultados de pesquisa conduzida com informações disponibilizadas por 34 centros brasileiros

¹⁸ Registro de compras de 2017 – RJ, CE, PR - Lanreotida acetato, 240 mg/ml, solução injetável, seringa preenchida com 0,5 mL – média ponderada

¹⁹ Kaliks RA, Matos TF, Silva VA, Barros LH. Braz J Oncol. 2017; 13(44):1-12



que fazem tratamento oncológico. O objetivo foi avaliar a concordância entre os esquemas terapêuticos utilizados no tratamento de quatro tipos de câncer: câncer de pulmão, câncer de mama, câncer colorretal e de próstata. Para o câncer de pulmão não pequenas células, dos 29 centros com diretrizes, 8 apresentaram padrão superior, 5 compatível e 16 inferior ao sugerido nas diretrizes de tratamento; para o câncer de mama, dos 33 centros, 13 apresentaram padrão de tratamento superior, 12 um padrão compatível e 8 um padrão inferior àquele sugerido nas diretrizes; para o câncer colorretal, dos 31 centros, 10 disponibilizam tratamentos acima e 20 tratamento compatível com o sugerido pelas e para o câncer de próstata, dos 33 centros, 14 oferecem tratamento inferior àquele oferecido na maioria dos centros, e 19 oferecem tratamento de acordo com este padrão.

Segundo os autores, um dos motivos para que ocorra essa heterogeneidade é o subfinanciamento, principalmente em relação aos valores de ressarcimento dos procedimentos destinados ao tratamento oncológico.

Em atendimento a essas colocações, a Secretaria de Atenção à Saúde propôs que o procedimento seja revisado, para que se averigüe a real necessidade de alteração de suas especificações e valor de ressarcimento. É certo, entretanto, que não se pode alterar um procedimento em função unicamente de um medicamento, visto que há atualmente uma série de novos tratamentos aprovados para tumores neuroendócrinos, devendo essa revisão ter um caráter mais amplo e inclusivo.

Avaliação Econômica

Houve duas contribuições que versaram sobre a análise da avaliação econômica. No entanto, nenhuma foi considerada por não apresentarem argumentação técnico-científica.

Análise de Impacto Orçamentário

Foi identificada uma contribuição a respeito da avaliação da análise de impacto orçamentário, que também foi considerada válida e será apresentada a seguir.



Na contribuição submetida pela empresa parte-se do princípio de que a introdução em 2014 de lanreotida para o tratamento de acromegalia e gigantismo hipofisário exerceu um efeito estabilizador na evolução dos gastos que antes eram referentes à aquisição somente de octreotida. Assim a partir de 2014 os gastos se mantiveram em torno de 72 milhões de reais. Considerando essa hipótese como verdadeira faz a inferência de que esse mesmo efeito ocorreria se a aquisição de lanreotida sofresse um aporte ainda maior pela aquisição centralizada (criação de procedimento) para o tratamento de tumores neuroendócrinos.

Essa construção matemática, no entanto, não faz sentido quando se avalia, em conjunto com a evolução do volume de aquisição desses medicamentos no mesmo período. Dessa avaliação se depreende que o volume de aquisição se manteve estável durante o período avaliado e portanto não houve um efeito estabilizador, que existiria se houvesse um aumento no volume de aquisição ou uma diminuição nos gastos durante o período.

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Foram identificadas 22 contribuições a respeito da avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC. Somente 18 (82%) dos 22 participantes descreveram os motivos de sua concordância ou discordância nesse bloco de avaliação da recomendação preliminar da CONITEC. Houve uma manifestação concordante, para a qual não se apresentou justificativa. As outras contribuições foram discordantes e os motivos apresentados como justificativa para a discordância já foram descritos anteriormente, no item “evidência clínica”.

Contribuições além dos aspectos citados

Foram identificadas seis contribuições além dos aspectos citados. As contribuições se basearam fundamentalmente em aspectos relativos à eficácia e segurança do medicamento e à operacionalização e financiamento por meio de APAC, aspectos já discutidos anteriormente na seção “evidências clínicas”.



9.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 53 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação, 27 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

Perfil dos participantes

Tabela 12 - Características dos participantes da consulta pública nº 02 por meio do formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	53(100)
Pessoa jurídica	-
Paciente	9(17)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	19(36)
Profissional de saúde	9(17)
Interessado no tema	16(30)
Sexo	
<i>Feminino</i>	41(77)
<i>Masculino</i>	12(23)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	-
<i>Branco</i>	38(71)
<i>Indígena</i>	-
<i>Pardo</i>	13(25)
<i>Preto</i>	2(4)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	-
<i>18 a 24 anos</i>	2(4)
<i>25 a 39 anos</i>	18(34)
<i>40 a 59 anos</i>	28(53)
<i>60 anos ou mais</i>	5(9)
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	2(4)
<i>Nordeste</i>	5(9)
<i>Sul</i>	6(11)



<i>Sudeste</i>	34(64)
<i>Centro-oeste</i>	6(12)

Experiência profissional

Foram identificados quatro relatos de experiência profissional com análogos de somatostatina, incluindo três com lanreotida e uma com octreotida, sendo todas contrárias à recomendação inicial da CONITEC. Fundamentalmente, basearam-se no fato de não existir alternativas no SUS para o tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos irrissecáveis e de que o tratamento com lanreotida é eficaz no tratamento de síndrome carcinoide e de sintomas relacionados à produção hormonal tumoral, bem como no tratamento dos tumores visando a aumento na sobrevida livre de progressão.

Em relação aos pontos positivos destacados pelo uso de lanreotida citam-se o controle de sintomas e o desenvolvimento de complicações derivadas da síndrome carcinoide; a estabilização da doença; aumento da sobrevida livre de progressão. Essa consideração também foi submetida em relação ao uso de octreotida, destacando que o medicamento controla a secreção gástrica e o crescimento de tumor em paciente com a síndrome MEN1. Em relação aos pontos negativos destacam-se a dor no local de injeção para a lanreotida e a colelitíase em relação ao uso de octreotida.

Em relação ao uso de outras tecnologias para o tratamento da doença, foram recebidas contribuições apontando o uso de octreotida, quimioterapia e interferon. Sobre octreotida, destacam-se como pontos positivos o longo tempo de mercado do medicamento e a disponibilidade de estudos que comprovam aspectos de eficácia e segurança e o efeito positivo sobre a estabilização da doença. Sobre a quimioterapia e interferon afirma-se que há poucos pontos positivos sobre esses tratamentos. Como ponto negativo da utilização de octreotida identificam-se o alto custo, a dor no local da injeção e a falta de evidência para utilização em tumores pancreáticos, resumindo seu uso a tumores dos intestinos delgado e grosso. Os pontos negativos da quimioterapia e do interferon são a grande toxicidade e resposta objetiva pequena.



Experiência pessoal

Foi recebida uma contribuição sobre experiências pessoais com a tecnologia avaliada e nessa houve manifestação contrária à recomendação inicial da CONITEC. Nessa contribuição não são citados os nomes das tecnologias utilizadas pelo paciente, impossibilitando a análise.

Importante destacar nesse ponto que em 48 das contribuições, ou 90%, declarou-se não ter tido experiência com a tecnologia em avaliação ou outras tecnologias utilizadas no tratamento da doença.

Opinião

Foram recebidas 48 (90%) opiniões contrárias à recomendação inicial da CONITEC. Fundamentalmente versaram sobre o direito à saúde integral garantido por constituição, a falta de opções de tratamento no SUS para tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos irresssecáveis, a eficácia e segurança da utilização de análogos de somatostatina em síndrome carcinoide e no tratamento antiproliferativo de tumores neuroendócrinos.

Foi recebida uma opinião favorável à recomendação inicial da CONITEC, mas não foi considerada válida porque não trazia conteúdo, mas tão somente a manifestação totalmente favorável recomendação inicial da CONITEC.

As opiniões parciais não foram consideradas válidas ou não traziam conteúdo.

Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, a Comissão considerou que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial pela não incorporação do medicamento. Propôs-se como possibilidade a revisão do procedimento para que se avalie a real necessidade de alteração do valor e das especificações frente aos novos tratamentos aprovados para os tumores neuroendócrinos irresssecáveis.



10. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros da CONITEC presentes na 64ª reunião ordinária, no dia 07 de março de 2018, deliberaram por unanimidade recomendar a não criação de procedimento quimioterápico específico para o uso da lanreotida para tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 336/2018 pela não incorporação da tecnologia.

11. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 16, DE 27 DE ABRIL DE 2018

Torna pública a decisão de não criar procedimento quimioterápico específico para o uso do Acetato de Lanreotida para tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos no âmbito do Sistema Único de Saúde SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Não criar procedimento quimioterápico específico para o uso do Acetato de Lanreotida para tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos.

Art.2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art.3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Publicada no DOU nº 82, Seção I de 30/04/2018.



12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

YAO, J. C. ; HASSAN, M. ; PHAN, A. ; DAGOHOY, C. ; LEARY, C. ; MARES, J. E. ; ABDALLA, E. K. ; FLEMING, J. B. ; VAUTHEY, J. N. ; RASHID, A. ; EVANS, D. B. 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 Jun 20;26(18):3063-72.

VAN DER ZWAN, J. M. ; TRAMA, A. ; OTTER, R. ; LARRAÑAGA, N. ; TAVILLA, A. ; MARCOS-GRAGERA, R. ; DEI TOS, A. P. ; BAUDIN, E. ; POSTON, G. ; LINKS, T. ; RARECARE WG. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur. J. Cancer.* 2013 Jul;49(11):2565-78.

RIEHELMANN, R. P. ; WESCHENFELDER, R. F. ; COSTA, F. P. *et al.*. Diretrizes para o tratamento de tumores neuroendócrinos pelo grupo brasileiro de pesquisa em tumor gastrointestinal. Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the brazilian gastrointestinal tumour group. *Ecancer* 217, 11:716 – DOI: 10.3332/ecancer2017.716.

YANG, M. ; ZENG, L. ; ZHANG, Y. ; WANG, W. ; LI WANG ; KE, N. ; LIU, X. ; TIAN, B. TNM Staging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. An Observational Analysis and Comparison by Both AJCC and ENETS Systems From 1 Single Institution. *Medicine (Baltimore).* 2015 Mar; 94(12): e660. Published online 2015 Mar 27.

JENSEN R. T. Tumores endócrinos do trato gastrintestinal e do pâncreas. Capítulo 49 *in*: LONGO, D. L. Hematologia e Oncologia de Harrison. McGraw-Hill, Nova York, 2013.

SINGH, S. ; ASA, S. L. ; DEY, C. ; KENNECKE, H. ; LAIDLEY, D. ; LAW, C. ; ASMIS, T. ; CHAN, D. ; EZZAT, S. ; GOODWIN, R. ; METE, O. ; PASIEKA, J. ; RIVERA, J. ; WONG, R. ; SEGELOV, E. ; RAYSON, D. Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus. *Cancer Treat. Rev.* 2016 Jun; 47:32-45.

KHAN, M. S. ; EL-KHOULY, F. ; DAVIES, P. ; TOUMPANAKIS, C. ; CAPLIN M. E. Long-term results of treatment of malignant carcinoid syndrome with prolonged release Lanreotide (Somatuline Autogel). *Aliment Pharmacol. Ther.* 2011 Jul; 34 (2):235-42.

IMAOKA, H. ; SASAKI, M. ; TAKAHASHI, H. ; HASHIMOTO, Y. ; OHNO, I. ; MITSUNAGA, S. ; WATANABE, K. ; UMEMOTO, K. ; KIMURA, G. ; SUZUKI, Y. ; IKEDA, M. Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced neuroendocrine neoplasms. *Endocr. Relat. Cancer.* 2017 Sep;24(9):475-483.

BRASIL, GUIA PARA DESFECHOS PARA ESTUDOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS. MEDICAMENTOS – GUIA nº 3, versão 1, de 07 de outubro de 2015. ANVISA, 2015. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2738043/Desfechos+para+estudos+cl%C3%ADnicos+de+medicamentos+oncol%C3%B3gicos.pdf/d56e4459-3f35-452b-a89e-62126ceab2b4?version=1.0>. Acesso em outubro de 2017.

CAPLIN, M. E. ; PAVEL, M. ; ĆWIKŁA, J. B. ; PHAN, A. T. ; RADERER, M. ; SEDLÁČKOVÁ, E. ; CADIOT, G. ; WOLIN, E. M. ; CAPDEVILA, J. ; WALL, L. ; RINDI, G. ; LANGLEY, A. ; MARTINEZ, S. ; GOMEZ-PANZANI, E. ; RUSZNIEWSKI, P. ; CLARINET INVESTIGATORS. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study. *Endocr. Relat. Cancer.* 2016 Mar; 23(3):191-9.



BAUDIN, E. ; WOLIN, E. M. ; CASTELLANO, D. E. ; KALTSAS, G. ; LEBREC, J. ; TSUCHIHASHI, Z. ; KLIMOVSKY, J. SALETAN, S. ; YAO, J. C. ; GROSS, D. Effect of everolimus plus octreotide LAR treatment on chromogranin A and 5-hydroxyindoleacetic acid levels in patients with advanced neuroendocrine tumors: Phase III RADIANT-2 study results. *Journal of Clinical Oncology* 29, no. 15_suppl (May 2011) 10527-10527.

PAVEL, M. E. ; BAUDIN, E. ; ÖBERG, K. E. ; HAINSWORTH, J. D. ; VOI, M. ; ROUYRRE, N. ; PEETERS, M. ; GROSS, D. J. ; YAO, J. C. Efficacy of everolimus plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumor and carcinoid syndrome: final overall survival from the randomized, placebo-controlled phase 3 RADIANT-2 study. *Ann. Oncol.* 2017 Jul 1; 28(7):1569-1575.

STROSBERG, J. R. ; YAO, J. C. ; BAJETTA, E. ; AOUT, M. ; BAKKER, B. ; HAINSWORTH, J. D. ; RUSZNIEWSKI, P. B. ; VAN CUTSEM, E. ; ÖBERG, K. ; PAVEL, M. E. Efficacy of octreotide LAR in neuroendocrine tumors: RADIANT-2 placebo arm post hoc analysis. *Endocr. Relat. Cancer.* 2015 Dec; 22(6):933-40.

VINIK, A. I. ; WOLIN, E. M. ; LIYANAGE, N. ; GOMEZ-PANZANI, E. ; FISHER, G. A. ; ELECT Study Group . Evaluation of lanreotide depot/autogel efficacy and safety as a carcinoid syndrome treatment (ELECT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocr. Pract.* 2016 Sep; 22(9):1068-80.

PAVEL, M. E. ; BAUDIN, E. ; ÖBERG, K. E. ; HAINSWORTH, J. D. ; VOI, M. ; ROUYRRE, N. ; PEETERS, M. ; GROSS, D. J. ; YAO, J. C. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Ann. Oncol.* 2017 Jul 1; 28 (7):1569-1575.

CASTELLANO, D. ; BAJETTA, E. ; PANNEERSELVAM, A. ; SALETAN, S. ; KOCHA, W. ; O'DORISIO, T. ; ANTHONY, L. B. ; HOBDAY, T. ; RADIANT-2 Study Group. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with colorectal neuroendocrine tumors: a subgroup analysis of the phase III RADIANT-2 study. *Oncologist.* 2013;18 (1):46-53.

ANTHONY, L. B. ; PAVEL, M. E. ; HAINSWORTH, J. D. ; KVOLS, L. K. ; SEGAL, S. ; HÖRSCH, D. ; VAN CUTSEM, E. ; ÖBERG, K. ; YAO, J. C. Impact of Previous Somatostatin Analogue Use on the Activity of Everolimus in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumors: Analysis from the Phase III RADIANT-2 Trial. *Neuroendocrinology.* 2015;102 (1-2):18-25.

CAPLIN, M. E. ; PAVEL, M. ; ĆWIKŁA, J. B. ; PHAN, A. T. ; RADERER, M. ; SEDLÁČKOVÁ, E. ; CADIOT, G. ; WOLIN, E. M. ; CAPDEVILA, J. ; WALL, L. ; RINDI, G. ; LANGLEY, A. ; MARTINEZ, S. ; BLUMBERG, J. ; RUSZNIEWSKI, P. ; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2014 Jul 17;371 (3):224-33.

ARNOLD, R. ; RINKE, A. ; KLOSE, K. J. ; MÜLLER, H. H. ; WIED, M. ; ZAMZOW, K. ; SCHMIDT, C. ; SCHADE-BRITTINGER, C. ; BARTH, P. ; MOLL, R. ; KOLLER, M. ; UNTERHALT, M. ; HIDDEMANN, W. ; SCHMIDT-LAUBER, M. ; PAVEL, M. ; ARNOLD, C. N. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005 Aug; 3(8):761-71.

YAO, J. C. ; GUTHRIE, K. A. ; MORAN, C. ; STROSBERG, J. R. ; KULKE, M. H. ; CHAN, J. A. ; LOCONTE, N. ; MCWILLIAMS, R. R. ; WOLIN, E. M. ; MATTAR, B. ; MCDONOUGH, S. ; CHEN, H. ; BLANKE, C. D. ; HOCHSTER, H.S. Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide Plus Interferon Alfa-2b Versus Depot Octreotide Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. *J. Clin. Oncol.* 2017 May 20; 35(15):1695-1703.



RINKE, A. ; WITTENBERG, M. ; SCHADE-BRITTINGER, C. ; AMINOSSADATI, B. ; RONICKE, E. ; GRESS, T. M. ; MÜLLER, H. H. ; ARNOLD, R. ; PROMID **Study** Group. 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 (PROMID): Results on Long Term Survival. *Neuroendocrinology*. 2017; 104 (1):26-32. Epub 2016 Jan 6.

RINKE, A. ; MÜLLER, H. H. ; SCHADE-BRITTINGER, C. ; KLOSE, K. J. ; BARTH, P. ; WIED, M. ; MAYER, C. ; AMINOSSADATI, B. ; PAPE, U. F. ; BLÄKER, M. ; HARDER, J. ; ARNOLD, C. ; GRESS, T. ; ARNOLD, R. ; PROMID Study Group. 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 Oct 1; 27(28):4656-63.

FAISS, S. ; PAPE, U. F. ; BÖHMIG, M. ; DÖRFFEL, Y. ; MANSMANN, U. ; GOLDER, W. ; RIECKEN, E. O. ; WIEDENMANN, B. ; International **Lanreotide** and **Interferon Alfa** Study Group. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study. *J. Clin. Oncol.* 2003 Jul 15;21(14):2689-96.



ANEXO 1

DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PARA ANÁLISE DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

1. Estudo PROMID (Rinke *et al.*, 2009) e estudo de extensão de Rinke e colaboradores (2017)

Trata-se de resultado de análise interina programada de estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido em 18 centros médicos na Alemanha. Por meio do estudo avaliou-se o efeito de uma formulação de liberação prolongada de octreotida (30 mg administradas por via intramuscular a cada 28 dias) na sobrevida livre de progressão e sobrevida global de participantes (n=85) diagnosticados com tumores neuroendócrinos primários do intestino delgado ou de origem desconhecida. Os indivíduos incluídos possuíam tumores bem diferenciados (índice Ki-67 < 2 em mais de 90%), irressecáveis, avançados localmente ou metastáticos, com *performance* (Karnofsky) maior que 60%, sem tratamento prévio com análogos de somatostatina. A maioria apresentava volume de metástases hepáticas ≤ 10%. Poucos indivíduos com tumores funcionais foram incluídos. Não há informação a respeito de progressão da doença antes do estudo. Para determinar o desfecho primário, tempo até a progressão tumoral ou morte relacionada ao tumor, utilizaram-se os critérios da Organização Mundial da Saúde²⁰ aplicados à avaliação das lesões por tomografia computadorizada ou ressonância magnética. Seis meses após a randomização (junho de 2008), os resultados avaliados por intenção de tratar demonstram progressão tumoral em 26 participantes no grupo que recebia octreotida e em 41 dos que recebiam placebo (HR 0,32, IC 95% 0,19 a 0,55, p=0,000015). Nesse período foram registradas 7 e 9 mortes nos grupos octreotida e placebo, respectivamente, das quais 3 (2 no grupo octreotida e 1 no placebo) não foram relacionadas aos tumores. Esse resultado se manteve em análise posterior por intenção de tratar não programada previamente, pouco mais de 12 meses após o início do estudo (maio de 2009) (HR 0,33, IC 95% 0,19 a 0,55, p=0,000017). Uma vez que algumas informações foram censuradas se conduziu também em junho de 2008 avaliação considerando a perda dessas informações e, dessa forma, registrando-se medianas do tempo para progressão ou morte de 14,3 meses (IC 95%, 11 a 28,8 meses) para o grupo octreotida e de 6,0 meses para o grupo placebo (IC 95%, 3,7 a 9,4 meses) (HR 0,34; 0,20 a 0,59, p=0,000072). É possível que não haja efeito significativo do medicamento na sobrevida global dos participantes (HR 0,81 (IC 95% 0,30 a 2,18; P= 0,77)), como também na qualidade de vida desses indivíduos. Há possibilidade do efeito ser menor em indivíduos com maior volume de metástase hepáticas (maior que 10%) e com tumor primário não ressecado.

²⁰ A resposta completa é definida como um desaparecimento completo de todas as lesões tumorais, a resposta parcial foi definida como uma redução de 50% no produto de diâmetros perpendiculares do tumor sem detecção de novas metástases, doença estável foi definida como uma redução de menos de 50% mas não superior a um aumento de 25% no produto dos diâmetros perpendiculares e a doença progressiva foi definida como um aumento de mais de 25% no produto dos diâmetros perpendiculares ou o aparecimento de novas metástases.



Não foram registradas mortes relacionadas ao uso do medicamento e os efeitos adversos mais comuns foram problemas gastrintestinais, hematopoiéticos, fadiga e febre, cuja incidência não foi diferente entre os grupos. Diarreia e outros problemas gastrintestinais além de detecção de pedras na vesícula biliar foram mais frequentes no grupo que recebeu octreotida.

Os participantes do estudo foram acompanhados até maio de 2014, ano em que todos os integrantes do grupo placebo (n=43) tiveram progressão da doença confirmada (n=41) ou morreram (n=2), enquanto havia quatro no grupo octreotida sem progressão tumoral confirmada. A maioria dos participantes continuou ou passou (*cross-over*) a receber tratamento com octreotida após a confirmação radiológica da progressão tumoral. A mediana do tempo total de seguimento foi de 96 meses (8 anos) com tempo máximo de 12 anos. Nesse período 48 participantes morreram (56,5%), em sua maioria devido ao tumor neuroendócrino, não se registrando diferenças quantitativas entre os grupos placebo e octreotida. De fato, há uma possibilidade de que a mediana da sobrevida global não seja estatisticamente diferente entre os grupos avaliados (HR = 0,83 (IC 95% 0,47–1,46); p = 0,51). É possível que indivíduos com maior volume de metástase hepáticas (maior que 10%) tenham sobrevida global menor que aqueles com menor volume da doença (HR = 2,49 (IC 95% 1,36–4,55); p = 0,002) e participantes que tenham se submetido à ressecção prévia de tumor primário tenham sobrevida global maior (HR = 0,39 (108 vs. 49 meses; IC 95% 0,22– 0,69); p = 0,0011), mas esses resultados devem ser comprovados por meio de estudos clínicos de boa qualidade metodológica.

2. Estudo RADIANT-2 (Pavel *et al.*, 2011) e estudos de análise de dados *post hoc*, análise de subgrupos ou extensão de Baudin e colaboradores (2011), Castellano e colaboradores (2013), Anthony e colaboradores (2013), Strosberg e colaboradores (2015) e Pavel e colaboradores (2017)

Trata-se de estudo randomizado, duplo-cego por meio do qual se avaliou os efeitos de tratamentos com octreotida de longa duração (LAR) na dose de 30 mg a cada 28 dias de forma isolada (associado a placebo) ou em associação com everolimo 10 mg por dia no tempo de sobrevida até a progressão da doença em 429 indivíduos com tumores neuroendócrinos. Os indivíduos incluídos eram adultos com tumores de grau baixo ou intermediário, irressecáveis, avançados localmente ou com metástases distantes e com progressão da doença durante os 12 meses anteriores ao início do estudo. Os participantes também deveriam ter histórico de sintomas compatíveis com diagnóstico de síndrome carcinoide. O tratamento foi mantido até a progressão da doença ou suspensão do tratamento devido a eventos adversos ou por consenso da equipe. Após a confirmação de progressão da doença os participantes que faziam parte do grupo que recebeu octreotida e placebo podiam optar por receber o tratamento com everolimo (*cross-over*) (data limite para cruzamento foi abril de 2010). A maioria dos indivíduos foi diagnosticada com tumores de origem no intestino delgado, metastáticos, bem diferenciados, com tempo de diagnóstico entre 2 e 10 anos e histórico de tratamento prévio com octreotida. A combinação de everolimo com octreotida LAR foi associada a uma diminuição, sem significância estatística, de 23% no risco relativo de progressão da doença em relação ao tratamento com octreotida LAR e placebo (HR 0,77 IC 95% 0,59 – 1,00) em análise por protocolo (teste de log-rank $P=0,026$; limite de significância $P\leq 0,0246$). A mediana da sobrevida livre de



progressão foi de 16,4 meses para os participantes que receberam a associação de medicamentos ativos e de 11,3 meses para os que receberam octreotida LAR e placebo. A sobrevida global mediana não foi atingida ao final do estudo e houve cruzamento (*cross-over*) de 58% dos participantes do grupo placebo para o grupo everolimo, o que comprometeu a avaliação do efeito dos tratamentos nesse desfecho (**Pavel et al., 2011**). Esse estudo, inicialmente programado para 60 meses, teve o encerramento antecipado para dois anos em função da perda de informações relacionadas aos eventos de progressão da doença com censura informativa em decorrência de discrepâncias na avaliação radiológica, utilizada para mensurar o desfecho primário, entre o revisor central e as equipes locais. A censura informativa viola o pressuposto teórico que ampara a análise padrão de tempo até o evento e pode prejudicar a estimativa de efeito dos tratamentos na análise de sobrevida livre de progressão. Além disso, foram reportadas discrepâncias em fatores prognósticos importantes entre os grupos comparados, tais como sítio primário do tumor, *performance status* dos participantes e uso prévio de quimioterapia, o que pode ter prejudicando também o resultado da análise dos efeitos dos tratamentos no desfecho primário.

Os indivíduos que optaram por fazer o cruzamento e receber o tratamento com everolimo e os que receberam everolimo na primeira fase foram acompanhados até a progressão da doença, em fase aberta do estudo, e depois, após suspensão do tratamento, até 2013 em fase de seguimento (n=170). Do total de 429 participantes, 63% morreram até o final da fase de acompanhamento em função da doença e a diferença entre a sobrevida global não foi estatisticamente significativa quando se compararam os dois grupos (HR 1,17; 95% CI, 0,92-1,49). A mediana da sobrevida global foi de 29,2 meses para o grupo placebo e 35,2 meses para o grupo everolimo (**Pavel et al., 2017**). Entretanto, esse resultado fica comprometido em função do *cross-over* de pacientes do braço placebo para o braço everolimo.

Os participantes que iniciaram a fase duplo-cega do estudo no grupo placebo e sofreram progressão da doença após tratamento com everolimo foram acompanhados e as informações provenientes dos efeitos dos tratamentos na sobrevida livre de progressão e sobrevida global foram estratificadas em subgrupos de acordo com uso prévio de análogos de somatostatina (AS) e localização do tumor primário para uma análise *post hoc*. Entre outros achados observou-se uma diferença entre o efeito na sobrevida livre de progressão como resultado dos tratamentos em indivíduos que receberam terapia prévia com AS e aqueles que não receberam tratamento prévio. O efeito foi aparentemente maior em indivíduos com tumores do intestino médio, progressivos e que não receberam tratamento prévio com AS, de 22,2 meses em comparação com 12 meses para aqueles experimentados de tratamento. Os valores da mediana da sobrevida global também seguiram essa tendência sugerindo um maior benefício do tratamento para esse subgrupo de participantes. Entretanto, por se tratar de análise *post hoc* essa hipótese deve ser comprovada por estudo clínico de boa qualidade metodológica (**Strosberg et al., 2015**).

Há possibilidade de que esse efeito se mantenha tanto no subgrupo que recebeu everolimo quanto no grupo placebo, entretanto, nos grupos que receberam everolimo as medianas de sobrevida livre de progressão foram maiores tanto para tratados previamente quanto para não tratados com análogo de somatostatina (entre os não tratados previamente 25,2 meses para o grupo que recebeu everolimo e 13,6 meses para grupo placebo (HR 0,63; p = 0,054) e para os



tratados 14,3 meses para everolimo e 11,1 meses para placebo (HR 0,81; $p = 0,077$). Apesar disso, outros fatores de prognóstico importantes como a origem do tumor primário não estavam bem balanceados entre os subgrupos analisados, o que pode ter também influenciado nessa análise. Os eventos adversos registrados não foram diferentes entre os previamente tratados ou não tratados, sendo sempre frequentes e mais graves naqueles que receberam everolimo **(Anthony et al., 2013)**.

O efeito parece ter sido maior também em indivíduos com tumor primário no cólon ou reto ($n=39$), como constatado em análise de subgrupo não programada anteriormente (*post hoc*). Entre esses participantes, 37% daqueles que utilizaram everolimo e octreotida tiveram progressão em comparação com 75% no grupo que recebeu apenas octreotida. A mediana da sobrevida livre de progressão foi 23,3 meses maior em participantes que receberam everolimo em relação aos que receberam placebo (29,9 meses vs. 6,6 meses, respectivamente). Nessa população o uso de everolimo foi associado a uma redução de 66% no risco estimado de progressão (HR 0,34; IC 95% 0,13– 0,89, $p=0,011$). Essas hipóteses devem ser confirmadas por estudos clínicos **(Castellano et al., 2013)**.

Com relação à segurança os eventos adversos mais comuns foram estomatite (54,3%), diarreia (26,5%) e fadiga (23,5%). A descontinuação em função de eventos adversos foi maior no grupo que recebeu everolimo (28% vs. 8%) e foi causada por fadiga, diarreia, pneumonia e outras doenças pulmonares. Durante todo o período do estudo, até o final da fase de segmento, ocorreram 52 mortes e nenhuma foi atribuída aos tratamentos **(Pavel et al., 2017)**.

Ainda utilizando as informações geradas pelo estudo avaliou-se o efeito relativo desses tratamentos em marcadores bioquímicos utilizados no diagnóstico de síndrome carcinoide, o ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) e a cromogranina –A (CGA), comparando os níveis dessas substâncias nos dois grupos que receberam os diferentes esquemas de tratamento. Observou-se que houve uma maior proporção de indivíduos no grupo que foi tratado com octreotida em associação a everolimo para os quais se detectaram diminuições nos níveis desses marcadores em relação ao grupo tratado com octreotida isoladamente **(Baudin et al., 2011)**. Entretanto, não fica claro se houve redução significativa nos níveis desses marcadores ao longo do estudo, entre o momento de linha de base até a última aferição. Também não há menção sobre um possível efeito dos tratamentos na qualidade de vida dos participantes.

3. Estudo de Arnold e colaboradores (2005) e estudo CONSORT de Yao e colaboradores (2017)

Indivíduos com tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos, diagnóstico de doença progressiva e falha a outros tratamentos disponíveis, inclusive com análogos de somatostatina, foram incluídos em dois estudos clínicos de fase III, abertos e randomizados nos quais foram avaliados os efeitos de associações entre octreotida, interferon alfa e bevacizumabe na sobrevida livre de progressão ou tempo até falha do tratamento e sobrevida global.

No primeiro, adultos ($n=105$) com tumores primários no pâncreas, intestino delgado, bem diferenciados e com doença metastática ou localmente avançada foram distribuídos aleatoriamente em grupos que receberam sem cegamento octreotida (200 μg 3X ao dia por via subcutânea) isoladamente ou em associação com interferon alfa ($4,5 \times 10^6$ UI, 3X por semana) e acompanhados por 12 meses. O desfecho primário foi o tempo até a falha do tratamento, que teve por principal causa a progressão tumoral em 69,5% dos participantes. Em análise realizada



seis meses após a randomização não foi identificada diferença significativa entre os efeitos dos diferentes esquemas instituídos quando se avaliou o tempo até a falha de tratamento (em seis meses HR 1,12 (IC 95% 0,74–1,69); p=0,59). A mediana do tempo de sobrevida global também não foi significativamente diferente entre os grupos quando avaliada 12 meses após a randomização (1,19 IC 95% 0,67–2,13; p=0,55). Como esperado, os participantes que receberam interferon alfa experimentaram efeitos adversos mais frequentes e graves (**Arnold et al., 2005**). No segundo foram incluídos adultos (n=427) com doença progressiva, irresssecável ou metastática, com tumores primários em sua maioria no intestino médio bem ou moderadamente diferenciados (graus 1 ou 2), *performance* na escala Zubrod de 0, 1 ou 2 e tratamento prévio com octreotida. Os participantes foram distribuídos de forma randômica entre dois grupos para receber sem cegamento octreotida (forma de liberação prolongada 20 mg intramuscular a cada 21 dias (0,95 mg/dia)) em associação a bevacizumabe (15 mg/Kg intravenoso, no primeiro dia) ou a interferon alfa-2b (5 milhões de unidades 3X por semana por via subcutânea). Avaliou-se o efeito dos esquemas de tratamento na sobrevida livre de progressão definida como tempo até a progressão tumoral (por decisão centralizada via critério RECIST), formação de novas lesões, piora de sintomas ou morte. A mediana da sobrevida livre de progressão avaliada por intenção de tratar de forma centralizada foi de 16,6 meses (IC 95%, 12,9 – 19,6 meses) no grupo que recebeu bevacizumabe e 15,4 meses (IC 95%, 9,6 – 18,6 meses) no que recebeu interferon, sem diferença estatisticamente significativa (HR 0,93; IC 95% 0,73 – 1,18; p = 0,55). Da mesma forma não se registrou diferença estatisticamente significativa na sobrevida global (HR 1,16 IC 95% 0,88 – 1,55; p = 0,29) em avaliação realizada 36 meses após a randomização. Os efeitos adversos foram aqueles característicos dos medicamentos com maior frequência de hipertensão e proteinúria no grupo que recebeu bevacizumabe e fadiga e neutropenia no grupo que recebeu interferon (**Yao et al., 2017**).

4. Estudo CLARINET (Caplin et al., 2014), análise interina de estudo de extensão (Caplin et al., 2016)

Estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo delineado para avaliar o efeito de uma formulação de liberação prolongada de lanreotida (120 mg a cada 28 dias por via subcutânea) na progressão tumoral em participantes (n=204) com tumores endócrinos gastroenteropancreáticos esporádicos. Mais especificamente, os participantes incluídos no estudo eram adultos, diagnosticados com tumores moderadamente ou bem diferenciados²¹, com índice proliferativo (Ki-67) menor que 10% (ou índice mitótico ≤ 2 por 10 campos de grande aumento (HPF)) (tumores de grau 1 e 2)²², tumores primários localizados no pâncreas, intestino delgado, apêndice, intestino grosso, reto, canal anal e ânus ou de origem desconhecida e não previamente tratados com análogos de somatostatina. A doença deveria ser considerada não ressecável, avançada localmente ou metastática, com bom *performance* (abaixo de 2, entre 0 e 4) e presença de tumores não-funcionantes (síndrome carcinoide). O desfecho primário, sobrevida livre de progressão, foi avaliado em um único centro por meio do critério RECIST versão 1.0. A grande maioria dos indivíduos incluídos no estudo apresentavam doença indolente, não apresentando progressão radiológica nos três a seis meses anteriores ao

²¹ Avaliado pelo critério RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* versão 1.0. Somente são incluídos participantes com doença mensurável que significa ter pelo menos uma lesão que possa ser medida com precisão em pelo menos uma dimensão com o maior diâmetro ≥ 20 mm (para técnicas de imagem convencionais) ou ≥ 10 mm para tomografia computadorizada espiral.

²² Grau 1: Ki-67 0–2% - 68% a 70% e grau 2: Ki-67 3–10% - 28% a 32%.



início do estudo e 33% apresentavam volume de metástases hepáticas maior que 25%. Ao final do estudo, mais participantes no grupo que recebeu lanreotida permaneceram sem a ocorrência de progressão tumoral ou morte (53 participantes (52%) vs. 26 participantes (25%)). A sobrevida livre de progressão foi significativamente maior para o grupo que fez uso de lanreotida em relação ao grupo placebo no período de 24 meses (mediana da sobrevida livre de progressão não atingida até o final do estudo para o grupo lanreotida versus 18 meses para o grupo placebo ($p < 0,001$; teste de log-rank); HR para progressão ou morte 0,47 (IC 95% 0,30 a 0,73)). Em 24 meses as proporções de participantes sem progressão tumoral foram de 65,1% (IC 95% 54,0 a 74,1) no grupo lanreotida e 33% (IC 95%, 23,0 a 43,3) no placebo. Não foi observado efeito do medicamento na sobrevida global como também na qualidade de vida dos participantes. A proporção de indivíduos que apresentaram eventos adversos foi similar em ambos os grupos e esses eventos foram considerados em sua maioria leves a moderados. A utilização de lanreotida foi associada a uma maior incidência de eventos adversos gastrointestinais.

Enquanto a fase com cegamento do estudo durou 24 meses (96 semanas), parte dos indivíduos com doença estável após esse período e aqueles com progressão de doença no grupo placebo que fizeram o *cross-over* para o grupo lanreotida foram considerados elegíveis para acompanhamento em uma fase posterior aberta do estudo (OLE) (n=88). O objetivo principal foi avaliar a segurança em longo prazo do uso de lanreotida nesses indivíduos, mas também de forma subsidiária avaliar a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global nesse grupo de indivíduos. No grupo que sofreu progressão radiológica enquanto utilizava placebo havia uma maior proporção de indivíduos com pior *performance* e com tumores primários pancreáticos. A incidência de eventos adversos foi alegadamente menor no estudo de extensão OLE do que no estudo inicial, com exceção para diarreia e dor abdominal, não se registrando diferença marcante entre os grupos. A mediana da sobrevida livre de progressão para o grupo que recebeu lanreotida desde o início do estudo foi de 32,8 meses (IC 95%: 30,9 a 68,0 meses). A mediana do tempo até uma segunda progressão foi de 14 meses (IC 95%: 10,1 meses com limite superior não atingido ao tempo da análise interina) para a maioria dos indivíduos que progrediram durante o estudo fechado em uso de placebo (17 de 32 participantes).

5. Estudo de Faiss e colaboradores (2003)

Estudo de fase III, randomizado, aberto, delineado para avaliar o efeito da associação entre interferon-alfa e lanreotida em relação aos tratamentos isolados na sobrevida livre de progressão de participantes diagnosticados com tumores neuroendócrinos localizados principalmente no pâncreas e intestino delgado, com metástases hepáticas, bem diferenciados e com progressão documentada antes do início do estudo. Os participantes (n=84) não haviam se submetido a tratamento com análogos de somatostatina anteriormente e foram distribuídos aleatoriamente em três grupos para receber sem cegamento lanreotida (1 mg 3X por dia por via subcutânea), interferon-alfa (5×10^6 U 3X por semana por via subcutânea) ou a associação entre esses tratamentos nas mesmas doses. Dentro do período de 12 meses de duração do estudo, observou-se progressão tumoral em 14 de 25 participantes (grupo lanreotida), 15 de 27 participantes (grupo interferon alfa) e 14 de 28 participantes (grupo lanreotida com interferon



alfa; $P=0,69$). Não houve diferenças significativas entre as taxas de remissão parcial, estabilização da doença ou de progressão tumoral obtidas a partir dos grupos avaliados.

6. Estudo ELECT (Vinik *et al.*, 2016)

Estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego delineado para avaliar o efeito de lanreotida autogel em comparação a placebo na frequência de uso de octreotida de curta duração durante 16 semanas como medicação de resgate para minimizar sintomas característicos de síndrome carcinoide. Os participantes incluídos ($n=115$) foram adultos, diagnosticados com tumores neuroendócrinos com ou sem metástases hepáticas, sem progressão tumoral, histórico de síndrome carcinoide e que não tivessem utilizado análogos de somatostatina anteriormente ou que fossem comprovadamente responsivos a esses medicamentos para resgate de sintomas relacionados a síndrome carcinoide. A porcentagem média de dias de uso de octreotida como medicação de resgate foi significativamente maior nos participantes que fizeram uso de placebo durante 16 semanas (para lanreotida autogel 33,7%; (IC 95% 25,0%-42,4%); para grupo placebo 48,5%; (IC 95%, 39,6%-57,4%). Diferença absoluta de -14,8% (IC 95% -26,8 a -2,8); $p=0,017$). Em análise de subgrupo definida previamente determinou-se que o uso prévio de análogos de somatostatina não influenciou nesse resultado, mantendo-se o benefício do uso de lanreotida na diminuição da necessidade de tratamento de resgate. A duração média do tratamento com lanreotida foi de 100,8 dias e não foram observadas diferenças entre os grupos que receberam lanreotida e placebo com relação à incidência de eventos adversos.