



Brasília, DF | Fevereiro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 876

Acetato de lanreotida e acetato de octreotida de liberação prolongada para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais

2024 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.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC)

Andressa Araujo Braga

Bruno Monteiro Barros

Carlos Magliano

Lenyslaine Frossard

Quenia Cristina Dias Morais

Marisa Santos

Ricardo Fernandes

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião recebidas por meio da consulta pública

Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e

demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

TABELAS

<i>Tabela 1 - Características demográficas e clínicas de linha de base dos pacientes randomizados</i>	23
<i>Tabela 2 - Pacientes com sintomas na linha de base e após seis meses de tratamento</i>	24
<i>Tabela 3 - Característica demográficas e clínicas de linha de base dos pacientes randomizados</i>	25
<i>Tabela 4 - Eventos adversos</i>	25
<i>Tabela 5 - Características demográficas e clínicas de linha de base dos pacientes randomizados</i>	27
<i>Tabela 6 - Característica dos estudos selecionados</i>	30
<i>Tabela 7 - Estimativas das utilidades médias nos estados de saúde relacionados a Síndrome carcinoide</i>	39
<i>Tabela 8 - Razão de custo-efetividade incremental das intervenções para o tratamento em primeira linha da síndrome carcinoide</i>	42
<i>Tabela 9 - Estimativa epidemiológica da população candidata ao tratamento com síndrome carcinoide</i>	46
<i>Tabela 10 - Estimativa da população candidata ao tratamento com síndrome carcinoide considerando market share</i> ...	46
<i>Tabela 11 - Estimativa do número de pacientes com tumores funcionantes iniciando o tratamento entre os anos 2025 e 2029</i>	47
<i>Tabela 12 - Impacto orçamentário estimado em cinco anos</i>	47
<i>Tabela 13 - Estimativa de impacto orçamentário com lanreotida</i>	49
<i>Tabela 14 - Caracterização sociodemográfica dos participantes da Consulta Pública nº 63/2023 – formulário de experiência ou opinião</i>	57
<i>Tabela 15 - Características das contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 63</i>	64
<i>Tabela 16 - Compras realizadas na base de dados SIASG</i>	67
<i>Tabela 17 - Percentual de pacientes com resposta clínica (diarreia)</i>	68
<i>Tabela 18 - Ranking de custo-efetividade após as modificações propostas na consulta pública</i>	70
<i>Tabela 19 - Ranking de custo-efetividade utilizando o custo da Octreotida de R\$3.063,29</i>	70
<i>Tabela 20 - Impacto orçamentário da octreotida LAR em 5 anos</i>	71
<i>Tabela 21 - Impacto orçamentário da lanreotida LP em 5 anos</i>	71

QUADROS

<i>Quadro 1 - Ficha com a descrição técnica da octreotida LAR</i>	16
<i>Quadro 2 - Ficha com a descrição técnica da lanreotida</i>	18
<i>Quadro 3 - Preço estimado da octreotida LAR para incorporação</i>	19
<i>Quadro 4 - Preço estimado da lanreotida LP para incorporação</i>	20
<i>Quadro 5 - Acrônimo PICO da pergunta de pesquisa</i>	21
<i>Quadro 6 - Desfechos avaliados nos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais</i>	31
<i>Quadro 7 - Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados segundo a ferramenta RoB2</i>	31
<i>Quadro 8 - Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais segundo com a ferramenta Robins-I</i>	32
<i>Quadro 9 - Desfechos avaliados nas Revisões sistemáticas e metanálises</i>	32
<i>Quadro 10 - Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE dos estudos avaliando a octreotida LAR</i>	34
<i>Quadro 11 - Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE dos estudos avaliando a lanreotida LP</i>	36
<i>Quadro 12 - Características do modelo de análise de custo-efetividade</i>	38
<i>Quadro 13 - Parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade</i>	41
<i>Quadro 14 - Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com sintomas da síndrome carcinoide associados ao tumor neuroendócrino gastroenteropancreático</i>	53

<i>Quadro 15 - Aspectos relativos ao posicionamento favorável à incorporação do acetato de lanreotida e acetato de octreotida de liberação prolongada para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais.</i>	58
<i>Quadro 16 - Aspectos relativos aos efeitos positivos e facilidades das tecnologias avaliadas.</i>	60
<i>Quadro 17 - Efeitos positivos e negativos de outras tecnologias mencionados pelos participantes.</i>	62

FIGURAS

<i>Figura 1 - Eficácia do tratamento com lanreotida LP em comparação com o placebo para controle dos sintomas</i>	28
<i>Figura 2 - Curva de sobrevida livre de progressão e sobrevida global</i>	40
<i>Figura 3 - Estados de transição do modelo econômico</i>	41
<i>Figura 4 - Custo e efetividade das tecnologias avaliadas</i>	43
<i>Figura 5 - Diagrama de tornado da lanreotida LP comparada com placebo</i>	44
<i>Figura 6 - Diagrama de tornado da octreotida LAR comparada a lanreotida LP</i>	44
<i>Figura 7 - Análise de sensibilidade probabilística da efetividade incremental em relação ao custo incremental da lanreotida LP comparada ao placebo</i>	45
<i>Figura 8 - Análise de sensibilidade probabilística da efetividade incremental em relação ao custo incremental da octreotida LAR comparado a lanreotida LP</i>	45
<i>Figura 9 - Estimativa do tamanho populacional para análise epidemiológica de casos</i>	46
<i>Figura 10 - Extração de dados com WebPlotDigitizer a partir da curva de Kaplan Meier de Rinke 2009 (39)</i>	47
<i>Figura 11 - Impacto orçamentário anual da octreotida LAR para o tratamento de tumores funcionantes.</i>	48
<i>Figura 12 - Curva de sobrevida livre de progressão com lanreotida, fonte Caplin et al (40).</i>	48
<i>Figura 13 - Frequência de outros medicamentos citados pelos participantes.</i>	61
<i>Figura 14 - Sobrevida global</i>	69
<i>Figura 15 - Curva de sobrevida livre de progressão e sobrevida global</i>	69
<i>Figura 16 - Fluxograma de seleção das evidências</i>	82

SUMÁRIO

Marco Legal	3
Avaliação de Tecnologias em Saúde	3
1 APRESENTAÇÃO	9
2 CONFLITOS DE INTERESSE	9
3 RESUMO EXECUTIVO	10
4 INTRODUÇÃO	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	13
4.2 Diagnóstico	14
4.3 Tratamento	14
5 FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS	15
5.1 Acetato de octreotida de liberação prolongada	15
5.2 Acetato de lanreotida	17
5.3 Preço proposto para incorporação	19
6 JUSTIFICATIVA PARA A DEMANDA	20
7 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	21
7.1 Busca na literatura e seleção dos estudos	22
7.2 Descrição dos estudos selecionados	22
7.2.1 Octreotida LAR – Ensaio clínico randomizado	22
7.3 Avaliação do risco de viés	31
7.4 Qualidade geral das evidências	33
8 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	38
8.1 População-alvo	38
8.2 Perspectiva	38
8.3 Horizonte temporal	38
8.4 Taxa de desconto	38
8.5 Desfechos de saúde	38
8.6 Estimativa de recursos e custos	40
8.7 Abordagem analítica	41
8.8 Análise de sensibilidade	42
8.9 Resultados	42
9 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	46
9.1 AIO octreotida LAR	47
9.2 AIO lanreotida LP	48
10 RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS	49

10.1	OCTREOTIDA LAR.....	49
10.2	LANREOTIDA LP	50
11	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	52
12	CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
13	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	54
14	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	55
15	CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA	55
15.1	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO.....	56
15.2	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	63
15.2.1	PERFIL DOS PARTICIPANTES.....	63
15.2.2	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	64
15.2.3	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	65
15.2.4	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	66
15.2.5	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	67
15.2.6	CONTRIBUIÇÕES ALÉM DOS ASPECTOS CITADOS.....	68
15.2.7	AVALIAÇÃO ECONÔMICA ATUALIZADA	68
15.2.8	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ATUALIZADO	70
16	CONSIDERAÇÕES PÓS-CONSULTA PÚBLICA	71
17	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	72
18	DECISÃO	73
19	REFERÊNCIAS	73
	APÊNDICE 1 - Estratégia de busca nas bases de dados consultadas	80
	APÊNDICE 2 - Fluxograma PRISMA de seleção dos estudos	82
	APÊNDICE 3 - Descrição dos estudos observacionais e as revisões sistemáticas com metanálise incluídos	83
	APÊNDICE 4 - Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos e estudos observacionais incluídos	89

1 APRESENTAÇÃO

Este parecer técnico-científico se refere à análise das evidências científicas do acetato de octreotida de liberação prolongada e o acetato de lanreotida de liberação prolongada para tratamento de pacientes com sintomas associados à tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais, para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). A demanda é originária da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES).

Os estudos que compõem este relatório foram elaborados por pareceristas do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS - INC), com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário das tecnologias, na perspectiva do SUS.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Acetato de octreotida de liberação prolongada e Acetato de lanreotida de liberação prolongada.

Indicação: Tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos funcionais (Tumores carcinoides com características da síndrome carcinoide)

Demandante: Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES).

Introdução: Os tumores neuroendócrinos (TNE) são neoplasias, com origem mais comum no trato gastrointestinal, que podem cursar com liberação de hormônios associado a sintomas, levando a síndrome carcinoide, com incidência anual estimada em 0,25/1.000.000 na Europa (ano de 2008). As manifestações clínicas mais comuns incluem diarreia secretória e rubor súbito, mas a diarreia é considerada mais debilitante com potencial risco de morte. Quando o tratamento curativo com ressecção completa não é viável pela presença de doença metastática, o tratamento é direcionado para o controle dos sintomas da síndrome carcinoide e os análogos da somatostatina (octreotida ou lanreotida) são considerados terapia de primeira linha na SC.

Perguntas de pesquisa: O acetato de octreotida de liberação prolongada (octreotida LAR) e o acetato de lanreotida de liberação prolongada (lanreotida LP) são eficazes, seguros e custo-efetivos para o tratamento dos sintomas relacionados à SC associados ao TNE gastroenteropancreático funcional em pacientes adultos?

Evidências Clínicas: Foram selecionados três ensaios clínicos randomizados, dois estudos observacionais e três metanálises para análise dos seguintes desfechos: sobrevida livre de progressão, percentual de pacientes com melhora parcial ou completa da diarreia, para as duas tecnologias; sobrevida global, apenas para a octreotida LAR e percentual de dias em uso de análogo da somatostatina de curta ação apenas para a lanreotida LP. Todos os desfechos apresentaram avaliação da certeza global do corpo da evidência baixa ou muito baixa. Dentre os estudos selecionados, destaca-se o ensaio que avaliou a octreotida LAR em comparação ao placebo, em relação a sobrevida livre de progressão o hazard ratio (HR) foi de 0,34 (IC95%: 0,20-0,59, $p=0,000017$) e para sobrevida global o HR foi de 0,81 (IC95%: 0,30-2,18, $p=0,77$). Em outro ensaio que comparou a lanreotida LP com o placebo, o HR foi de 0,47 (IC 95% 0,30-0,73) para sobrevida livre de progressão.

Avaliação Econômica: A lanreotida LP possui um custo incremental de R\$104.388,07 e um ganho incremental de 0,18 QALYs em relação ao cuidado padrão, resultando em um ICER de R\$565.280,70/QALY. Já a octreotida LAR possui um custo incremental de R\$197.056,08 com ganho incremental de 0,07 QALYs em relação a lanreotida LP, com ICER de R\$2.701.997,43/QALY. A octreotida LAR em relação ao cuidado padrão possui um ICER de R\$1.205.776,06. O resultado evidencia que o investimento na lanreotida LP é considerado mais eficiente. Em uma fronteira de eficiência a octreotida LAR deve ter o seu custo mensal reduzido para R\$3.088,47 para justificar o investimento nessa tecnologia em detrimento da lanreotida LP. Destaca-se que não há limiar de custo-efetividade estabelecido para doenças ultrarraras.

Análise de Impacto Orçamentário: A AIO em relação a octreotida LAR foi estimada no primeiro ano em R\$ 8.323.551,75 e no quinto ano em R\$ 71.114.446,59, totalizando ao final de cinco anos em cerca de 180 milhões de reais, podendo chegar a R\$ 343.061.714,80 se desconsiderar a taxa de abandono ao tratamento por progressão da doença. Já para a lanreotida LP o IO foi estimado em cinco anos em cerca de 92 milhões de reais, sendo previsto R\$ 3.615.655,92 no primeiro ano e R\$ 37.563.634,03, chegando a R\$ 133.887.264,40 se desconsiderar a taxa de abandono.

Recomendações Internacionais: Em relação ao tratamento com octreotida LAR o *Instituto de Evaluación de Tecnologías em Salud e Investigación (IETS)* no Peru considerou que seu financiamento não seria custo-efetivo comparado ao placebo não recomendaram seu uso e o *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)* na Nova Zelândia declinou a aplicação do fundo público para financiar o tratamento com essa tecnologia. O *Departamento de Avaliação de Tecnologias Sanitárias e Saúde Baseada em Evidência*, Chile emitiu uma recomendação favorável de uso da medicação, assim como a *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, da Austrália que recomendou seu uso em pacientes com já haviam sido tratados previamente com esta medicação e que este deve ser interrompido caso não haja resposta ao tratamento clinicamente significativo com redução da frequência e gravidade dos sintomas após 3 meses em uso. A *Haute Autorité de Santé (HAS)* na França emitiu um parecer favorável à manutenção deste medicamento na lista de reembolsáveis. Assim como a *Agency for Care Effectiveness (ACE)*, Singapura que recomendou a tecnologia, por considerar que existe uma

lacuna terapêutica na lista de medicamentos, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), Portugal também considera a utilização da desta tecnologia. Em relação ao posicionamento do tratamento com lanreotida LP *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Canadá concluiu que é efetiva para controlar os sintomas, com um perfil de segurança. Já o *Departamento de Avaliação de Tecnologias Sanitárias e Saúde Baseada em Evidência, Chile* emitiu recomendação favorável, *Agency for Care Effectiveness (ACE)*, Singapura recomendou que a tecnologia estivesse no fundo de assistência medicamentosa. A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) em Portugal considera a utilização da tecnologia.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Para o tratamento de pacientes adultos acima de 18 anos com sintomas da síndrome carcinoide associados ao tumor neuroendócrino gastroenteropancreático funcional, foram identificados nove medicamentos potenciais nas formas farmacêuticas intravenosa, subcutânea e oral, em sete esquemas terapêuticos diferentes. Para esquemas terapêuticos com duas tecnologias associadas destacam-se: lutetium Lu-177-dotatate + olaparibe; regorafenib + avelumab; cabozantinibe + lanreotida (tratamento padrão) e durvalumabe + tremelimumabe. Os demais medicamentos com esquemas terapêuticos em monoterapia são: abemaciclibe, nivolumabe e foslinanib. Não foram identificados resultados para os ensaios clínicos em andamento ou completos.

Considerações Finais: Para o TNE gastroenteropancreático funcionante que cursa com sintomas como diarreia e rubor, e o tratamento com os análogos da somatostatina (octreotida ou lanreotida) é considerado como terapia de primeira linha. Em relação aos sintomas, o placebo apresentou redução parcial ou completa da diarreia em 12% dos pacientes, já a lanreotida LP e a octreotida LAR em 65% dos pacientes. A certeza global do corpo da evidência avaliada pela ferramenta GRADE foi considerada muito baixa para este desfecho. O resultado da avaliação econômica evidencia que o investimento na lanreotida LP é considerado mais eficiente.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 14/2023 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 17/04/2023 a 27/04/2023. Uma pessoa se inscreveu, mas não deu continuidade ao processo preparatório.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 123ª Reunião ordinária, no dia 04 de outubro de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da lanreotida LP e da octreotida LAR para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais. Justificou-se essa recomendação com base na insegurança relacionada ao impacto orçamentário destas terapias a longo prazo, esta recomendação será reavaliada após a consulta pública, quando também será apresentado ao plenário da Conitec o modelo econômico e o impacto orçamentário com os ajustes sugeridos pelos membros da Comissão. Foi solicitado que o custo do procedimento referente a quimioterapia do tratamento do tumor neuroendócrino ocorra apenas no braço tratamento padrão, já que a especialista informou sobre os análogos da somatostatina podem ser utilizados no lugar do quimioterápico, com objetivo de reduzir o crescimento tumoral nesses pacientes e foi evidenciado que em 50% das Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APACs) referente a quimioterapia do tumor neuroendócrino avançado, consta lanreotida LP ou octreotida LAR. Outra modificação sugerida foi referente ao aumento do horizonte temporal do modelo econômico, já que o custo do medicamento, assim como seus benefícios permanecem por toda a vida do paciente. Também foi sugerido o envio de um ofício as empresas fornecedoras dos medicamentos, para avaliar possível redução do preço das medicações, já que foi evidenciado, que com uma redução de aproximadamente 28% no preço da lanreotida LP, ela é considerada custo-efetiva, considerando o limiar de custo-efetividade estabelecido para doenças raras de R\$120.000,00. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 63/2023 foi realizada entre os dias 26/12/2023 e 15/01/2024. Foram recebidas 47 contribuições, sendo oito pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 39 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. A Consulta Pública nº 63, realizada entre os dias 26 de dezembro de 2023 e 15 de janeiro de 2024, recebeu o total de 39 contribuições de experiência ou opinião, as quais foram submetidas à análise de conteúdo temática. Todas as contribuições continham manifestações contrárias à recomendação preliminar da Conitec, portanto, favoráveis à incorporação das tecnologias avaliadas. Sobre os seus efeitos positivos, foram mencionados o controle dos sintomas e da doença, bem como a eficácia, a segurança e o incremento tanto da sobrevida quanto da qualidade de vida. Quanto aos efeitos negativos e dificuldades, destacaram-se as questões de acesso ao medicamento e a ocorrência de eventos adversos. De todo modo, a menção à ausência de efeitos negativos foi expressiva. As oito contribuições de cunho

técnico-científico foram favoráveis à incorporação das tecnologias e foi citado principalmente a dificuldade do tratamento da SC nos pacientes assistidos no SUS devido à ausência de tratamento específico disponível, além de que estas tecnologias são seguras e eficazes, sendo consideradas tratamento de primeira linha para SC por diferentes diretrizes. Também foi destacado que com os AS poderia ter redução dos custos referentes as complicações e hospitalizações relacionadas a SC, assim como os custos referentes a judicialização. A contribuição da Empresa Novartis Biociências SA solicitou a correção do custo mensal do tratamento com octreotida LAR, pois estes pacientes poderiam usar o medicamento na dose entre 10 mg e 30 mg, além disso, informou sobre um acordo vigente para compra centralizada deste medicamento para o tratamento da acromegalia, estimando um custo médio do tratamento de R\$ 3.063,29, valor inferior ao utilizado no modelo econômico de R\$ 6.008,25, que utilizou a média ponderada do preço do medicamento disponível no BPS e a dose de 30 mg, que foi utilizada no ensaio clínico randomizado. Após apreciação inicial foram realizadas algumas modificações sugeridas pelo plenário da Conitec na avaliação econômica, sendo ampliado o horizonte temporal para toda a vida e o uso da quimioterapia apenas no braço comparador. Também foi incluído um cenário com o custo da octreotida LAR sugerido pela Novartis de R\$ 3.063,29. Após as modificações o cenário padrão (quimioterapia) passou a ser dominado pela Lanreotida LP. A Octreotida LAR apresentou uma RCEI superior a 5 milhões de reais por QALY, quando utilizado o valor de R\$ 6.008,25 e de mais de 1 milhão de reais por QALY, quando utilizado o preço sugerido pela Novartis. Em relação ao impacto orçamentário em cinco anos da lanreotida LP, foi estimado em um valor negativo (economia) de R\$ 11.328.643,48. Já com o uso da octreotida LAR foi estimado em um valor negativo (economia) de R\$ 2.975.938,26 no menor preço até um impacto incremental em cinco anos de R\$ 37.662.150,42 com o preço de R\$ 6.008,25.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 126ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de fevereiro de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da lanreotida LAR e não recomendar a incorporação da octreotida LAR para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais (síndrome carcinoide), esta recomendação justifica-se pela maior eficiência (menor custo e maior benefício) da lanreotida LP em relação a quimioterapia e da razão de custo-efetividade incremental da octreotida em relação a lanreotida LP. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 873/2024.

Decisão: incorporar o acetato de lanreotida para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais e não incorporar o acetato de octreotida de liberação prolongada para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais, publicada no Diário Oficial da união nº 46, seção 1, página 54, em 07 de março de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço	Octreotida: R\$ R\$ 6.811,97 (PMVG 0%) Lanreotida: R\$ 2.595,96 (PMVG 0%)
Preço final proposto para incorporação	Octreotida: R\$ 3.063,29* a R\$ 6.008,25** Lanreotida: R\$ 2.270,30**
Desconto sobre preço CMED	Octreotida: 55% Lanreotida: 12,5%
Custo de tratamento por paciente	Octreotida: R\$ 203.657,26 Lanreotida: R\$ 154.234,97
RCEI final	R\$ 1.231.677,79 tendo como base o tratamento com lanreotida.
População estimada	151 paciente no 1º ano a 496 no 5º ano
Impacto Orçamentário	Octreotida**: R\$ 6.776.804,47 no 1º ano e R\$ 7.662.345,26 no 5º ano Lanreotida: -R\$ 2.044.806,67 no 1º ano e -R\$ 11.328.643,48 em 5 anos

* Proposto pelo fabricante.

** Preço praticado em compras públicas (Banco de Preços em Saúde).

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Os tumores neuroendócrinos (TNE) são neoplasias que se desenvolvem a partir das células secretoras do sistema neuroendócrino, e são capazes de produzir uma variedade de peptídeos vasoativos hormonais. As células neuroendócrinas são encontradas em todos os órgãos sólidos, pele e membranas mucosas, e, por esse motivo, os TNE podem originar-se em diversos locais (1). Esses tumores são mais comuns no trato gastrointestinal (TGI), pulmão, brônquios, timo e pâncreas. Os locais mais frequentes no TGI são: estômago, intestino delgado, apêndice e reto (2). Frequentemente, os TNE apresentam-se como tumores bem diferenciados, com baixos índices de proliferação e crescimento lento, entretanto, a ocorrência de metástases é comum no momento do diagnóstico, o que reduz a sobrevida global dos pacientes (3).

Os tumores que cursam com liberação de hormônios associado a sintomas são classificados como funcionantes, enquanto os não funcionantes podem apresentar sintomas tardios relacionados a efeito de massa ou metástases hepáticas (4). Os TNE pancreáticos funcionantes são classificados de acordo com o hormônio que secretam predominantemente e com a síndrome clínica resultante (por exemplo, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma e somatostatina) (5). Os tumores funcionantes podem se tornar hipersecretivos, levando a síndrome carcinoide (SC), um conjunto de sintomas mediados por peptídeos vasoativos liberados pelos tumores na circulação sistêmica (6). A SC ocorre predominantemente em pacientes com TNE do intestino médio, mas também pode estar presente em TNE de outro sítio, principalmente quando associado a metástases hepáticas (7,8).

Nos Estados Unidos, a incidência de TNE do TGI em 2012 foi de 3,56 por 100.000 pessoas/ano (9). Já em relação aos TNE gastroenteropancreáticos funcionantes, a prevalência foi estimada em 0,22 por 100.000 pessoas na Europa em 2008 e a incidência foi de 0,25 por 1.000.000 pessoas/ano (10). Não foram encontrados documentos oficiais sobre a epidemiologia desses tumores no Brasil.

As manifestações clínicas mais comuns da SC incluem rubor súbito de face, pescoço e colo, em 94% dos casos diarreia secretória em 78% dos casos e dor abdominal em 50% dos casos (4), o rubor pode estar associado a hipotensão arterial e levar a aumento na frequência de pulso. A cardiopatia carcinoide é estimada em 50% dos casos de SC (4) e sibilos podem estar presente em 15% dos casos (4). Manifestações menores como obstrução ureteral, doença de Peyronie, úlcera péptica, pelagra e edema infiltrativo persistente também foram descritas na SC (11).

A diarreia é considerada o componente mais debilitante da SC, podendo variar de poucos episódios até 30 evacuações por dia, podem ser explosivas e acompanhadas de desconforto abdominal e urgência fecal, com episódios ocorrendo inclusive durante o sono ou jejum (12). O tempo de trânsito intestinal pode ser extremamente curto, com fezes tipicamente aquosas não sanguinolentas, levando a perda de nutrientes vitais para o corpo, como potássio e água, gerando desequilíbrio hidroeletrolítico e potencial risco de vida (13). Esse sintoma pode afetar a qualidade de vida do paciente e o bem-estar emocional, social, físico e ocupacional, podendo levando a ansiedade, depressão e fadiga (12,14).

4.2 Diagnóstico

O diagnóstico é mais frequente entre a quarta e sexta década de vida (9), e pode ser realizado por exame complementares como a tomografia computadorizada (tórax, abdome ou pelve), a endoscopia digestiva alta com ultrassonografia endoscópica (tumores pancreáticos) e a ressonância magnética de abdome superior (para avaliar as lesões metastáticas hepáticas) (15).

De acordo com a classificação morfológica proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (16) os TNE podem ser divididos em três grupos com prognóstico distintos:

- Grau 1 (G1): Índice de proliferação (Ki67) $\leq 3\%$ e taxa de mitose < 2 mitoses/2 mm²;
- Grau 2 (G2): Ki67 de 3%–20% e 2–20 mitoses/2 mm²;
- Grau 3 (G3): Ki67 $> 20\%$ e > 20 mitoses/2 mm².

Os tumores G1 e G2 são bem diferenciados com grupos aninhados ou formações pseudoglandulares. O tumor pouco diferenciado (G3) corresponde aos carcinomas neuroendócrinos com um padrão de pequenas ou grandes células (17).

A sobrevida global dos pacientes com TNE depende do sítio primário do grau (5) e estadiamento dos tumores, apresentando diferença significativa entre indivíduos nos estádios I e II, quando comparados aos estádios III e IV e entre indivíduos com tumores pouco ou bem diferenciados (18).

A maioria dos TNE gastroenteropancreáticos bem diferenciados são indolentes e 50% dos pacientes com TNE apresentam metástases no momento do diagnóstico (2), levando a um prognóstico significativamente pior (19). Embora o diagnóstico em estágio avançado dificulte a cura, a sobrevida global é geralmente melhor do que para pacientes com outras neoplasias (20). A taxa de sobrevida em 5 anos varia entre 51% e 80% (19). A mediana da sobrevida global apresentada em um estudo norte-americano retrospectivo com 64.971 casos foi de 9,3 anos (112 meses), variando entre 16,2 e 8,3 anos nos tumores G1 e G2, respectivamente, até apenas 10 meses nos pacientes G3 (9).

4.3 Tratamento

O tratamento do TNE pode ser tanto direcionado para o controle dos sintomas da SC, quanto para o controle do crescimento tumoral, objetivando a melhora da qualidade de vida ou da sobrevida dos pacientes (21).

O tratamento curativo dos TNE 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). Contudo, na maioria dos indivíduos com TNE pancreático ou de intestino delgado, a presença de doença metastática no momento do diagnóstico inviabiliza a ressecção completa (22).

O tratamento da SC, constitui uma parte importante dos cuidados paliativos neste subconjunto de pacientes. Ao longo dos anos, muitos tratamentos foram introduzidos com este objetivo, incluindo terapia direcionada ao fígado,

quimioterapia, alfa-interferon, análogos da somatostatina (SSA), terapia com radionuclídeos (com receptor de peptídeos radiomarcados) e drogas que interferem na via da serotonina (8). Os SSA, como a octreotida e a lanreotida, possuem alta afinidade ao receptor de somatostatina tipo 2 e moderada ao receptor tipo 5 e controlam a hipersecreção e os sintomas da SC (17,20). Diretrizes internacionais e nacionais recomendam SSA (octreotida LAR 30 mg e lanreotida 120 mg) como terapia de primeira linha para o tratamento sistêmico da SC em pacientes com TNE metastático irressecável (23–26). As opções de segunda linha incluem interferon, terapia locorregional, aumento da dose de SSA, everolimus ou terapia com radionuclídeos, sem uma preferência clara de um tratamento sobre o outro (27,28).

Os SSA de ação prolongada têm potencial de controlar os sintomas de diarreia grave e rubor em pacientes com SC e podem inibir a proliferação das células endócrinas (29–31).

5 FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS

5.1 Acetato de octreotida de liberação prolongada

A octreotida de liberação prolongada (LAR) é um octapeptídeo sintético derivado da somatostatina natural com efeito farmacológico similar, mas com duração consideravelmente maior. Ela atua inibindo a secreção patológica do hormônio de crescimento (GH), assim como dos peptídeos vasoativos e da serotonina produzidos pelo sistema endócrino gastroenteropancreático (32).

Nos pacientes com tumor gastroenteropancreático funcional pode controlar os sintomas relacionados a doença subjacente. O tratamento com a octreotida LAR tem potencial de melhorar os sintomas relacionados aos TNE gastroenteropancreáticos funcionais, tais como os tumores carcinoides com características da SC. A terapia potencialmente estabiliza o crescimento tumoral e aumenta o tempo livre de progressão em pacientes com tumores carcinoides de intestino médio ou cuja localização primária do tumor seja desconhecida (32).

Quadro 1 - Ficha com a descrição técnica da octreotida LAR

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Acetato de octreotida
Nome comercial	Sandostatin LAR®
Apresentação	Acetato de octreotida 10, 20 ou 30 mg - Embalagens contendo 1 frasco-ampola de pó para suspensão injetável + 1 seringa preenchida com 2,0 mL de diluente + 1 sistema de aplicação contendo 1 agulha estéril com protetor de segurança e 1 adaptador de frasco.
Detentor do registro	Novartis AG, Basileia, Suíça.
Fabricante	Sandoz GmbH, Langkampfen, Áustria.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de pacientes com acromegalia que são adequadamente controlados por meio do tratamento por via subcutânea; para os quais a cirurgia ou radioterapia forem inadequadas, ineficazes ou indisponíveis, ou no período interino até a cirurgia ser realizada, ou durante o intervalo de tempo até que a radioterapia se torne completamente efetiva e para os pacientes que não estão dispostos a se submeter à cirurgia. Tratamento de pacientes com sintomas associados à tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos funcionais, nos quais os sintomas são controlados adequadamente por meio do tratamento por via subcutânea: tumores carcinoides com características da síndrome carcinoide; VIPomas; glucagonomas; gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison; insulinomas (controle pré-operatório de hipoglicemia ou terapia de manutenção); GHRHomas.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes com sintomas associados à tumores endócrinos gastroenteropancreático funcionais (tumores carcinoides com características da síndrome carcinoide).
Posologia e Forma de Administração	Posologia: administração de 10, 20 ou 30 mg de Sandostatin LAR®, a depender do caso, com intervalos de 4 semanas. Forma de administração: via intramuscular profunda.
Patente	O medicamento octreotida não está sob proteção de patente e há registros de medicamentos genéricos contendo este princípio ativo disponíveis no mercado.

Legenda: LAR: Liberação prolongada

Fonte: Bula do Sandostatin LAR® (32).

Contraindicações : Hipersensibilidade conhecida à octreotida ou a qualquer um dos excipientes.

Cuidados e Precauções: A função da tireoide deve ser monitorada em pacientes durante o tratamento prolongado com octreotida. Casos de bradicardia foram relatados, portanto, pode ser necessário ajustar a dose de medicamentos como betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, ou agentes que controlam balanço hídrico e eletrolítico. Colelitíase é um evento muito comum e pode ser associado a colecistite e dilatação do ducto biliar, portanto, recomenda-se ultrassonografia de vias biliares semestralmente durante a terapia. O medicamento pode levar a hiperglicemia e a intolerância a glicose (hiperglicemia pós-prandial). A octreotida pode alterar a absorção de lipídeos da dieta e levar a diminuição dos níveis de vitamina B12 (32).

Gravidez e amamentação: Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Este medicamento pertence a categoria B de risco na gravidez. Pacientes com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo adequado, se necessário, durante o tratamento com octreotida.

Estudos em animais demonstraram excreção da octreotida em leite materno, sendo assim, as pacientes não devem amamentar durante o tratamento (32).

Eventos adversos: As reações adversas mais frequentes reportadas durante a terapia com octreotida incluem distúrbios gastrintestinais, como diarreia, dor abdominal, náusea, flatulência, vômito, distensão abdominal e fezes amolecidas; distúrbios do sistema nervoso, como vertigem e cefaleia; distúrbios hepatobiliares e endócrinos (disfunção

da tireoide e do metabolismo da glicose). Outras reações adversas relatadas pós-comercialização foram trombocitopenia, arritmias, hepatite aguda sem colestase, colestase, pancreatite aguda, urticária, hipersensibilidade e reações anafiláticas (32).

5.2 Acetato de lanreotida

A lanreotida é um octapeptídeo, análogo da somatostatina endógena, que inibe diferentes funções endócrinas, neuroendócrinas, exócrinas e parácrinas, com maior afinidade pelos receptores 2 e 5 da somatostatina humana, e menor afinidade pelos receptores 1,3 e 4. Sua maior especificidade e afinidade a estes receptores permite seu uso terapêutico nas neoplasias com expressão destes receptores ou que são mediadas por estes, como nos TNE (33).

A lanreotida possui ação antissecretória exócrina geral, portanto tem potencial de inibir a secreção de serotonina em TNE funcionantes e a secreção intestinal de hormônios digestivos e mecanismos de proliferação celular, sendo potencialmente útil no tratamento de sintomas relacionados aos TNE do TGI, especialmente os carcinoides. A lanreotida tem potencial de inibir o aumento do fluxo sanguíneo na artéria mesentérica e no sistema porta, induzido pela alimentação e reduz significativamente a secreção jejunal de água, sódio, potássio e cloro. Mas este medicamento não apresenta efeito significativo sob a secreção de secretina ou da gastrina. (33).

A lanreotida tem potencial de reduzir a atividade tumoral de forma direta e indireta. O mecanismo direto envolve a ativação de receptores de somatostatina em células tumorais. Estudos “in vitro” evidenciaram que a inibição dos receptores da somatostatina (1-5) podem reduzir a proliferação celular e, os subtipos 2 e 3 podem levar a apoptose. Os mecanismos indiretos incluem a inibição de fatores de crescimento mitogênicos, como o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), e a inibição angiogênese tumoral pela interação dos receptores da somatostatina em células endoteliais e em monócitos (33).

Quadro 2 - Ficha com a descrição técnica da lanreotida

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Acetato de lanreotida
Nome comercial	SOMATULINE® AUTOGEL®
Apresentação	Solução injetável de liberação prolongada em seringa preenchida, pronta para o uso, contendo 60 mg, 90 mg ou 120 mg de acetato de lanreotida, expresso como lanreotida. Cada embalagem contém 1 seringa preenchida de 0,5 mL com sistema automático de segurança, incluindo agulha em aço inoxidável, e acondicionada em invólucro laminado.
Detentor do registro	BEAUFOR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA
Fabricante	Ipsen Pharma Biotech – Signes, França
Indicação aprovada na Anvisa	Acromegalia: Tratamento de acromegalia quando os níveis de Hormônio de Crescimento (GH) e Fator de Crescimento similar à Insulina do tipo I (IGF-1) permanecem anormais após cirurgia e/ou radioterapia, ou para os pacientes para os quais cirurgia e/ou radioterapia não são indicadas; tratamento de sintomas clínicos associados à acromegalia. Tumores Neuroendócrinos / Carcinoides: Tratamento de sintomas clínicos associados a tumores neuroendócrinos / carcinoides. Tumores Neuroendócrinos Gastroenteropancreáticos (TNE-GEP): Tratamento de doença irresssecável, localmente avançada ou metastática, em pacientes adultos, sendo que para esta indicação deverá ser utilizada a apresentação de 120 mg.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes com sintomas associados à tumores neuroendócrinos gastroenteropancreático funcionais (tumores carcinoides com características da síndrome carcinoide).
Posologia e Forma de Administração	Posologia: Administração de solução injetável de liberação prolongada em seringa preenchida, contendo 120 mg a cada 28 dias. Forma de administração: via subcutânea profunda.
Patente	Não há patente vigente para o medicamento lanreotida.

Fonte: Adaptado de bula da somatuline autogel®(33)

Contraindicações : É contraindicado para menores de 18 anos e para indivíduos com hipersensibilidade conhecida à substância ativa, somatostatina ou peptídeos relacionados ou a qualquer um dos excipientes (33).

Cuidados e Precauções: A lanreotida LP pode reduzir a motilidade da vesícula biliar e levar a formação de coledocolitíase, sendo necessária sua monitorização periódica. Foi registrado após comercialização complicações como: coledocolitíase, colecistite, colangite e pancreatite, exigindo a colecistectomia em pacientes em uso de lanreotida LP. Na presença de uma destas complicações, o medicamento deve ser suspenso (33).

Em estudo farmacológico, a lanreotida LP inibiu a secreção de insulina e glucagon, devendo monitorar a glicemia do paciente no início do tratamento e após alteração da posologia, podendo ser necessário ajuste posológico dos medicamentos hipoglicemiantes (33).

A função tireoidiana também deve ser monitorada de acordo com a opinião do médico assistente, pois foi observada discreta redução da função tireoidiana em pacientes com acromegalia durante o tratamento com lanreotida LP, mas o hipotireoidismo clínico foi raro neste grupo (33).

A lanreotida LP pode levar a redução da frequência cardíaca em pacientes sem história previa de cardiopatia, mas no paciente com história de doença cardíaca, o medicamento pode levar a bradicardia sinusal, sendo recomendado cuidado ao iniciar a lanreotida LP em pacientes bradicardicos (33).

Efeito sobre a capacidade de dirigir ou usar máquinas: Foi relatado vertigem no uso de somatuline de curta duração, portanto nos pacientes que apresentem tal sintoma, não é recomendado que dirija ou utilize máquinas (33).

Gravidez e amamentação: Este medicamento pertence a categoria C de risco na gravidez e não deve ser utilizado por mulheres grávidas, sem orientação médica ou cirurgião dentista. A excreção da lanreotida LP no leite humano não é conhecida, sendo necessário cuidado caso a lanreotida LP seja administrada durante a lactação (33).

Eventos adversos: As reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) reportadas durante a terapia com lanreotida LP incluem distúrbios gastrintestinais, como diarreia e dor abdominal, leve a moderada e transitória, colelitíase (frequentemente assintomática) e reação no local da injeção (dor, nódulo e endurecimento) (33).

Os eventos adversos considerados comuns ($\geq 1\%$ e $< 10\%$) são relacionados ao aparelho cardiovascular (bradicardia sinusal), sistema nervoso central (vertigem, cefaleia e letargia), sistema gastrointestinal (náusea, êmese, constipação, flatulência, distensão abdominal, dispepsia, esteatorreia e dilatação biliar), sistema endócrino (hipoglicemia, hiperglicemia, diabetes mellitus e redução do apetite) e sistema musculoesquelético (mialgia) e distúrbios gerais como astenia e fadiga (33).

Após a comercialização foram relatados eventos com frequência desconhecida como pancreatite, colecistite, colangite, além de reações alérgicas (angioedema e anafilaxia) e abscesso no local da administração (33)

5.3 Preço proposto para incorporação

Uma pesquisa de preço foi realizada em julho de 2023 no sítio eletrônico Banco de Preços em Saúde (BPS) (34), do Ministério da Saúde, para as compras públicas realizadas nos últimos 18 meses da octreotida LAR e lanreotida LP. O Quadro 3 e 4 apresentam o preço estimado considerado para a incorporação.

Quadro 3 - Preço estimado da octreotida LAR para incorporação

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0% ¹	Preço praticado em compras públicas ²	Compra pública
OCTREOTIDA, COMPOSIÇÃO:SAL ACETATO, CONCENTRAÇÃO:10 MG, FORMA FARMACEUTICA:PÓ LIÓFILO P/ INJETÁVEL, CARACTERÍSTICA ADICIONAL:C/ SISTEMA DE APLICAÇÃO	R\$ 3.280,09	R\$ 2.985,77	Média ponderada de 12 compras na modalidade pregão na base de dados SIASG entre Secretarias de Saúde, governo do estado, fundo estadual, consórcio interestadual de desenvolvimento do Brasil e Hospitais Militares.
OCTREOTIDA, COMPOSIÇÃO:SAL ACETATO, CONCENTRAÇÃO:20 MG, FORMA FARMACEUTICA:PÓ LIÓFILO P/ INJETÁVEL, CARACTERÍSTICA ADICIONAL:C/ SISTEMA DE APLICAÇÃO	R\$ 5.045,93	R\$ 4.520,63	Média ponderada de 17 compras na modalidade pregão na base de dados SIASG entre Secretarias de Saúde, prefeitura, governo do estado, fundo estadual, centro de aquisição especial, instituto federal, hospital estadual e Hospitais Militares.
OCTREOTIDA, COMPOSIÇÃO:SAL ACETATO, CONCENTRAÇÃO:30 MG, FORMA FARMACEUTICA:PÓ	R\$ 6.811,97	R\$ 6.008,25	Média ponderada de 22 compras na modalidade pregão na base de dados SIASG entre Secretarias de Saúde, prefeitura, governo do estado, fundo estadual, centro

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0% ¹	Preço praticado em compras públicas ²	Compra pública
LIÓFILO P/ INJETÁVEL, CARACTERÍSTICA ADICIONAL:C/ SISTEMA DE APLICAÇÃO			de aquisição especial, hospital estadual e Hospitais Militares.

Legenda:¹ Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (35) publicado em 04/julho/2023. Não foram encontrados preços com ICMS; ² Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses na modalidade de compra “pregão” na base de dados SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS)(34); LAR: Liberação prolongada. SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais.

Quadro 4 - Preço estimado da lanreotida LP para incorporação

Apresentação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0% ¹	Preço praticado em compras públicas ²	Compra pública
LANREOTIDA ACETATO, CONCENTRAÇÃO:120 MG/ML, FORMA FARMACEUTICA:SOLUÇÃO INJETÁVEL, CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS:LIBERAÇÃO PROLONGADA	R\$ 2.595,96	R\$ 2.270,30	Média ponderada de 19 compras no SIASG entre Secretarias de Saúde, fundo estadual de saúde, centro de aquisições específicas, prefeituras, governo estadual, institutos federais, hospitais universitários e Hospitais Militares.

Legenda:¹ Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (35) publicado em 04/julho/2023. Não foram encontrados preços com ICMS; ² Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses na modalidade de compra “pregão” na base de dados SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS) (34); LP: liberação prolongada. SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais.

6 JUSTIFICATIVA PARA A DEMANDA

A Defensoria Pública da União (DPU) em João Pessoa, Paraíba, requisitou a instauração de processo administrativo para análise da incorporação à RENAME do fármaco acetato de octreotida para tratamento de pacientes com sintomas associados a TNE gastroenteropancreáticos funcionais (Tumores carcinoides com características da síndrome carcinóide), já que até o momento não há tecnologia disponível no SUS com esta indicação e este fármaco já faz parte da relação de medicamentos disponíveis ao uso pelo SUS no tratamento da acromegalia. Esta requisição foi motivada pela atuação da DPU na assistência jurídica de pacientes com TNE gastroenteropancreático funcional com indicação de tratamento com octreotida LAR, que instaurou procedimento coletivo de assistência jurídica, objetivando promover uma solução coletiva em favor desses pacientes. Após recebimento da requisição, a SAES (Secretaria de Atenção Especializada à Saúde) emitiu uma nota técnica nº765/2021-DAET/CGAE/DAET/SAES/MS que solicitou ao DGITS, Secretaria-Executiva da Conitec, a avaliação da incorporação da octreotida LAR. Já a nota técnica nº1284/2023- DAET/CGAE/DAET/SAES/MS solicitou incluir a avaliação da incorporação do acetato de lanreotida para tratamento desses pacientes.

Na nota técnica nº765/2021, o preço de fábrica do Sandostatin® 30 mg variou entre R\$ 6.445,67 até R\$ 9.266,65 e o preço máximo ao consumidor variou entre R\$ 8.910,76 e R\$ 12.810,60, já o preço máximo de venda ao governo foi de R\$ 5.057,92 a R\$ 5.817,23. Já o preço do fabricante do Somatuline Autogel 120 mg variou entre R\$3.308,22 e R\$ 4.241,31 e o preço máximo ao consumidor variou entre R\$4.573,42 e R\$ 5.863,36.

A incidência do tumor foi estimada em 2,5 por 100.000 pessoas/ano na Europa e 5,25 por 100.000/ano nos Estados Unidos e a mediana de sobrevida global apresentada foi de 223 meses (18 anos), sendo projetado que no Brasil a população TNE gastroenteropancreático funcional fique entre 1.499 e 3.147 pacientes. Outro documento, denominado formulário anexo (modelo análogo ao formulário-padrão disponibilizado pela CONITEC), estimou a incidência de tumores carcinoides em 0,7 casos por 100.000 habitantes e a SC ocorreria em três a cinco por cento desses pacientes, sendo previsto que 70 pacientes irão utilizar a tecnologia no primeiro ano e 350 pacientes ao longo de cinco anos, sendo projetado um impacto orçamentário anual de R\$4.886.473,20 e em cinco anos de R\$24.432.366,00. Já na nota técnica nº1284/2023, a população anual foi estimada em 1.635 a 3.434 pacientes.

Os estudos enviados foram o de Rubin e colaboradores (36) que comparou octreotida LAR com octreotida de curta ação, e evidenciou efeito semelhante entre as duas tecnologias. O estudo de Öberg e colaboradores (37), braço único, prospectivo, avaliou 23 pacientes com SC tratados com octreotida LAR, sendo monitorado um metabólito urinário, um paciente saiu do estudo por evento adverso e 36% (8/22) dos participantes apresentaram doença estável, 28% (6/22) resposta objetiva por um período entre seis e 30 meses e 36% (8/22) apresentaram progressão da doença. A resposta subjetiva de redução da diarreia ou do rubor ocorreu em 50% (11/22) pacientes. O estudo de Anthony e Vinik (38), 2011, retrospectivo com 392 pacientes tratados com octreotida LAR por pelo menos quatro meses, 72% dos pacientes com SC e 11% dos pacientes usavam dose superior a recomendada em bula (40 mg), 65% (255) dos pacientes possuíam diarreia no início do estudo e em 12 meses 30% (76) apresentaram melhora completa, 18% (47) parcial e 7%(19) piora da diarreia. Além de citar o estudo PROMID (39) que será descrito a seguir.

7 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências de eficácia do uso da octreotida LAR e da lanreotida LP para tratamento dos sintomas relacionados à SC ocasionada pelo TNE gastroenteropancreático, sob a perspectiva do SUS.

A pergunta de pesquisa, com base no acrônimo PICO (Quadro 5).

Quadro 5 - Acrônimo PICO da pergunta de pesquisa.

População	Pacientes adultos com sintomas da síndrome carcinoide associados ao tumor neuroendócrino gastroenteropancreático funcional
Intervenção	Acetato de octreotida de liberação prolongada ou acetato de lanreotida de liberação prolongada
Comparador	Tratamento padrão

Desfechos	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, redução dos sintomas relacionados a síndrome carcinoide (diarreia hipersecretória) e eventos de segurança
Tipo de estudo	Revisão sistemática, ensaio clínico randomizado, estudo observacional tipo coorte ou caso controle

Pergunta: O acetato de octreotida de liberação prolongada e o acetato de lanreotida de liberação prolongada são eficazes, seguros e custo-efetivos para o tratamento dos sintomas relacionados à SC associados ao TNE gastroenteropancreático funcional em pacientes adultos?

7.1 Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas amplas nas bases de dados Medline, Embase e BVSalud. A busca foi realizada em 13 de julho de 2023 e as estratégias de busca estão apresentadas no Apêndice 1. A triagem dos estudos foi realizada por meio do *software* Rayyan (46) por dois investigadores independentes e as divergências resolvidas por consenso, em duas etapas. No total foram incluídos oito artigos sobre seis estudos, conforme Apêndice 2.

7.2 Descrição dos estudos selecionados

Foram encontrados três ensaios clínicos randomizados (um referente a octreotida LAR e dois relacionados a lanreotida LP), com uma extensão de fase aberta para cada uma das tecnologias. Além de três revisões sistemáticas com metanálise, duas avaliaram o tratamento da SC e outra avaliou sobrevida livre de progressão dos medicamentos disponíveis para o tratamento do TNE.

7.2.1 Octreotida LAR – Ensaio clínico randomizado

Rinke et al., 2009 (39) (Estudo PROMID)

Rinke e colaboradores (39) realizaram o único ensaio clínico randomizado, placebo controlado, duplo cego, fase IIIB, prospectivo, financiado pela Novartis, que avalia o efeito da octreotida LAR no controle do crescimento tumoral em pacientes com TNE bem diferenciado de intestino médio com metástase.

O estudo foi conduzido em 18 centros acadêmicos da Alemanha e incluiu apenas pacientes com tumor primário de intestino delgado ou supostamente de intestino delgado, inoperável ou metastático, bem diferenciado, com o escore de performance de Karnofsky superior a 60% e sem opção terapêutica curativa disponível. Os pacientes não poderiam ter utilizado SSA além de quatro semanas ou outro tratamento prévio como: interferon alfa, quimioterapia ou quimioembolização. Dentre os pacientes com SC foram incluídos apenas os pacientes que toleravam os sintomas sem intervenção ou responsivos ao cloridrato de loperamida ou a colestiramina (39).

Os pacientes foram selecionados no período entre 2001 e 2008 e randomizados 1:1 entre o grupo placebo com cloreto de sódio (n=43) e o grupo intervenção com octreotida LAR 30 mg (n=42), ambos administrados por via intramuscular a cada 28 dias, o tratamento foi mantido até a progressão da doença, avaliada pelo exame de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) (39).

O desfecho primário foi tempo para progressão do tumor e o desfecho secundário foi tempo de sobrevida, qualidade de vida, resposta clínica e bioquímica. Nos pacientes com SC (n=33/85 [38,8%]) a resposta clínica foi avaliada

pela redução dos sintomas para menos de um episódio de rubor por semana, menos de quatro evacuações diárias e remissão completa da dor abdominal (39).

As características clínicas de cada grupo estão disponíveis na tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas de linha de base dos pacientes randomizados

Característica	Grupo Octreotida LAR (n=42) n° de pacientes (%)	Grupo placebo (n=43) n° de pacientes (%)	Valor de P
Idade - Mediana (IIQ ¹) em anos	63,5 (54-70)	61 (52-67)	0,5355
Sexo masculino	20 (47,6)	23 (53,5)	0,6665
Tempo desde o diagnóstico - Mediana (IIQ ¹) em meses	7,5 (3,5-19,8)	3,3 (1,8-8,9)	0,0096
Síndrome carcinoide	17 (40,5)	16 (37,2)	0,8256
Ressecção do tumor primário	29 (69,1)	27 (62,8)	0,6487
Ki-67 maior que 2%	41 (97,6)	40 (93,0)	0,6160
Cintilografia com análogo da somatostatina positivo	32 (76,2)	31 (72,1)	0,8806
Envolvimento hepático			0,7700
0%	7 (16,7)	5 (11,6)	
0%-10%	25 (59,5)	27 (62,8)	
10%-25%	3 (7,1)	2 (4,7)	
25%-50%	5 (11,9)	4 (9,3)	
>50%	2 (4,8)	5 (11,6)	

Legenda: n°: número; IIQ¹ – intervalo interquartil; ² valor acima do nível de referência de acordo com o teste usado em cada centro; Tempo desde o diagnóstico: intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do estudo.

Fonte: Adaptado de Rinke et al., 2009 (39).

As características clínicas entre os grupos estavam balanceadas, exceto para a mediana do tempo da randomização desde o diagnóstico, sendo maior no grupo intervenção (7,5 meses) do que no placebo (3,3 meses) e no envolvimento hepático superior a 50%, que era maior no grupo placebo (11,6%) do que no grupo intervenção (4,8%) (39).

Durante a randomização foram censurados dois pacientes no grupo intervenção (um por não ter metástase hepática confirmada e outro por ter um hemangioma hepático) e um no grupo placebo (envolvimento metastático do linfonodo não pode ser confirmado) não sendo considerados na análise por intenção de tratar. Já durante os seis meses de acompanhamento, no grupo intervenção foram censurados: um paciente por não ser possível confirmar a metástase hepática, um paciente com índice Ki-67 de 20% e progressão clínica, um paciente com tumor de cabeça do pâncreas, quatro pacientes por retirada do termo de consentimento e cinco pacientes por evento adverso. No grupo controle, após 6 meses, foram censurados: Um paciente que iniciou o tratamento com octreotida LAR e dois pacientes pela retirada do termo de consentimento. Esses 15 pacientes (35,7%) do grupo intervenção e quatro (9%) do grupo controle não foram considerados na análise por protocolo (39).

Na análise por intenção de tratar, 26 pacientes no grupo do octreotida LAR e 41 pacientes no grupo placebo apresentaram progressão da doença ou morte (HR=0,34; IC95%: 0,20-0,59, p=0,00017), sendo a mediana para progressão da doença de 14,3 meses (IC95%: 11-28,8) no grupo do octreotida LAR e 6,0 meses (IC95%: 3,7-9,4) no grupo placebo. Na avaliação da sobrevida global, o grupo placebo apresentou nove eventos com mediana de 73,7 meses e o grupo octreotida LAR apresentou sete eventos, com mediana superior a 77,4 meses com HR=0,81% (IC95%: 0,30-2,18, p=0,77) (39).

Em relação aos sintomas, na linha de base apenas seis pacientes apresentavam diarreia (mais de quatro episódios por dia) no grupo octreotida LAR e sete no grupo placebo, sendo que dois pacientes no grupo octreotida LAR e um paciente no grupo placebo apresentaram redução da frequência de evacuação, conforme descrito na tabela 2 (39).

Tabela 2 - Pacientes com sintomas na linha de base e após seis meses de tratamento

Sintoma	Octreotida LAR n/N (%)	Placebo n/N (%)	Octreotida LAR n/N (%)	Placebo n/N (%)
	Linha de base	Linha de base	Seis meses	Seis meses
Diarreia ¹	6/42 (14,3)	7/43 (16,3)	7/32 (21,9)	7/25 (28,0)
Rubor ²	10/42 (23,8)	12/43 (27,9)	4/32 (12,5)	3/25 (12,0)
Dor ³	10/42 (23,8)	10/43 (23,3)	7/32 (21,9)	4/25 (16,0)

Legenda: n/N onde n é o número de pacientes com o sintoma e N é o número total de paciente no grupo; Diarreia¹: mais de 4 evacuações por dia; Rubor²: mais de um episódio por semana; Dor³: Dor abdominal.

Fonte: Adaptado de Rinke et al., 2009 (39).

Os eventos adversos levaram a descontinuação do tratamento em cinco pacientes no grupo da octreotida LAR e em nenhum paciente no grupo placebo. Foram observados eventos considerados graves em 11 pacientes do grupo octreotida LAR e 10 pacientes do grupo placebo, sendo os mais frequentes relacionados ao TGI (n=6 no grupo octreotida LAR e n=8 no grupo placebo), sistema hematopoiético (n=5 no grupo octreotida LAR e n=1 no grupo placebo) e sintoma geral como fadiga e febre (n=8 no grupo octreotida LAR e n=2 no grupo placebo). Foi observado ainda coledolitíase em cinco pacientes do grupo octreotida LAR e em um paciente do grupo placebo (39).

Limitação: O ensaio clínico PROMID incluiu apenas 40% dos pacientes com SC, que toleravam os sintomas ou respondiam ao tratamento sintomático na linha de base.

7.1.1 Lanreotida Depot/Autogel- Ensaio clínico randomizado

Caplin et al., 2014 (40)

Caplin e colaboradores realizaram o estudo CLARINET, um ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado, multicêntrico, fase III, desenhado, financiado e conduzido pela Ipsen em colaboração com as sociedades (europeia, irlandesa e do reino unido) de TNE em pacientes com TNE avançado, bem diferenciado ou moderadamente diferenciado, não funcionante, com marcador positivo para análogo da somatostatina e status de progressão da doença documentado. A origem do tumor poderia ser gastroenteropancreático ou de origem não determinada. Os participantes foram randomizados para receber lanreotida LP de 120 mg ou placebo (cloreto de sódio) a cada 28 dias por via subcutânea profunda por 96 semanas (máximo de 24 injeções administradas) (40).

Os critérios de inclusão foram: Pacientes adultos (≥ 18 anos) com tumor avançado, localmente irresssecável ou metastático ou pacientes que não aceitaram realizar a ressecção cirurgia, com um escore na escala de performance da OMS de até 2 pontos em 4. Foram excluídos pacientes que receberam tratamento com interferon, quimioembolização ou quimioterapia nos seis meses anteriores ou aqueles tratados com SSA, terapia com radionuclídeo ou submetidos a cirurgia relacionada ao tumor nos últimos três meses, além de pacientes com neoplasia endócrina múltipla, câncer prévio (exceto carcinoma in situ uterino ou cervical, carcinoma basocelular ou tratados com intenção de cura e sem doença por mais de cinco anos) e sem comorbidades que poderiam interferir no estudo. O desfecho primário foi sobrevida livre de

progressão, definido como o tempo para progressão da doença de acordo com o critério de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST do inglês *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) versão 1.0 (41) ou morte (40).

O estudo foi conduzido entre junho de 2006 e abril de 2013 com 204 participantes (101 no grupo intervenção e 103 no grupo placebo) de 14 países da Europa, Índia e dos Estados Unidos e suas características de base estão na tabela 3 (40).

Tabela 3 - Característica demográficas e clínicas de linha de base dos pacientes randomizados

Descrição	Lanreotida LP (N=101)	Placebo (N=103)
Sexo masculino — no. (%)	53 (52)	54 (52)
Idade - em anos	63,3±9,8	62,2±11,1
Tempo desde o diagnóstico – em meses		
Média	32.6±46,1	34,4±41,4
Mediana	13.2	16.5
Tratamento prévio para o TNE – no. (%)	16 (16)	16 (16)
Ressecção primária do tumor — no. (%)	40 (40)	39 (38)
Origem do TNE — no. (%)		
Pancreas	42 (42)	49 (48)
Intestino Delgado ou Apêndice	33 (33)	40 (39)
Intestino grosso, reto, canal anal e ânus	11 (11)	3 (3)
Desconhecido ou outros	15 (15)	11 (11)
Progressão tumoral — no. (%)	4 (4)	5 (5)
Grau do tumor — no. (%)		
1: Ki-67 0–2%	69 (68)	72 (70)
2: Ki-67 3–10%	32 (32)	29 (28)
Dados faltantes	0	2 (2)

Legenda: TNE: Tumor neuroendócrino, KI-67: marcador imunohistoquímico de proliferação celular.

Fonte: Adaptado de Caplin et al., 2014 (40).

Durante o acompanhamento do estudo, 58 pacientes do grupo placebo e 30 pacientes do grupo intervenção evoluíram com progressão da doença e dois pacientes em cada grupo evoluíram a óbito. A taxa de sobrevida livre de progressão na 24ª semana do estudo foi de 33,0% (IC 95% 23,0-43,3) no grupo placebo e 65,1% (IC 95% 54,0-74,1) no grupo intervenção e a sobrevida livre de progressão não foi alcançada no grupo intervenção e foi de 18,0 meses (IC 95% 12,1-24,0) no grupo placebo (HR:0,47 [IC 95% 0,30-0,73]) (40).

Os eventos adversos, descritos na tabela 4, foram na maioria classificados como de moderada intensidade (44% no grupo lanreotida LP e 43% no grupo placebo). Ocorreram eventos graves em 26% dos pacientes do grupo lanreotida LP e 31% no grupo placebo, sendo apenas sete eventos no grupo lanreotida LP e um no grupo placebo considerados relacionados ao tratamento. A colelitíase ocorreu em 10 pacientes no grupo lanreotida LP e 3 pacientes no placebo (40).

Tabela 4 - Eventos adversos

Evento adverso	Lanreotida LP (N=101)	Placebo (N=103)
	no. de pacientes (%)	

Qualquer evento adverso	89 (88)	93 (90)
Qualquer evento adverso relacionado ao tratamento	50 (50)	29 (28)
Qualquer evento adverso de acordo com a intensidade*		
Grave	26 (26)	32 (31)
Moderado	44 (44)	44 (43)
Qualquer evento adverso grave	25 (25)	32 (31)
Evento adverso grave relacionado ao tratamento**	3 (3)	1 (1)
Evento adverso grave levando a saída do estudo	3 (3)	3 (3)
Evento adverso grave levando a saída do estudo e relacionado ao tratamento	1 (1)	0
Evento adverso relacionado ao tratamento em >5% dos pacientes		
Diarreia	26 (26)	9 (9)
Dor abdominal	14 (14)	2 (2)
Colelitíase	10 (10)	3 (3)
Flatulência	8 (8)	5 (5)
Dor no local da aplicação	7 (7)	3 (3)
Náusea	7 (7)	2 (2)
Êmese	7 (7)	0

Legenda: *Para pacientes que relataram múltiplos eventos adversos, foi descrito o evento com maior intensidade; ** foram sete eventos (hiperglicemia, diabetes melitus, náusea, êmese, dor abdominal, fistula biliar e colelitíase) no grupo lanreotida LP e um evento no grupo placebo (estenose do ducto biliar).

Fonte: Adaptado de Caplin et al., 2014 (40).

Limitação: O estudo CLARINET(40) não incluiu pacientes com SC.

Vinik et al., 2016 (42)

Vinik e colaboradores realizaram o único ensaio clínico randomizado, placebo controlado, duplo cego, fase III, prospectivo, multicêntrico, financiado pela fabricante do medicamento Ipsen, que avaliou a eficácia e segurança da lanreotida LP no tratamento da SC em pacientes com TNE em uso de octreotida subcutânea de curta-ação (octreotida CA) como medicamento de resgate para alívio dos sintomas da SC (42).

O estudo teve um intervalo entre o rastreamento e início do tratamento de 4 semanas e dividiu os pacientes arrolados em dois grupos: pacientes com e sem história prévia de uso de SSA e incluiu pacientes adultos, com diagnóstico histopatológico de tumor carcinoide e SC com diarreia e rubor, com cintilografia positiva para receptor de somatostatina (há menos de 6 meses) e ausência de progressão tumoral documentada pela ressonância magnética ou tomografia computadorizada com intervalo \geq a 3 meses entre os exames, sendo a última avaliação há menos de 6 meses do início do estudo, sem uso prévio de SSA ou considerados responsivos ao tratamento com octreotida LAR (\leq 30 mg a cada 4 semanas) ou octreotida CA (\leq 600 μ g). Foram excluídos os pacientes que realizaram tratamento com interferon até 3 meses antes, pacientes submetidos à quimioterapia, terapia com radionuclídeos ou remoção do tumor, além de pacientes que realizaram quimioembolização ou embolização da artéria hepática há 6 meses ou braquiterapia. Outros critérios de exclusão foram: pacientes com expectativa de vida inferior a um ano, síndrome do intestino curto, diabetes ou hipertensão descompensada, insuficiência hepática ou renal grave, cardiopatia com classe funcional $>$ 1 pela *New York*

Heart Association ou outra neoplasia (exceto carcinoma neuroendócrino, carcinoma basocelular ou carcinoma cervical in situ) (42).

Os pacientes foram selecionados no período entre maio de 2009 e 2013 e randomizados 1:1 entre o grupo placebo com solução salina 0,9% (n=56) e o grupo intervenção com lanreotida LP 120 mg de liberação prolongada (n=59), administrados por via subcutânea profunda, a cada 4 semanas. O tratamento foi mantido por 16 semanas, e após este prazo foi feita uma extensão de 32 semanas sem cegamento (42).

O desfecho primário foi o percentual de dias em uso de octreotida CA como terapia de resgate para os sintomas relacionados a SC registrados em diários. O autor informa que não foi possível avaliar o controle dos sintomas com o uso apenas da lanreotida LP ou placebo, por não ser possível suspender o uso dos SSA em pacientes que tinham os sintomas controlados previamente com esta medicação.

Os eventos de segurança incluídos foram eventos adversos avaliados em um dos acompanhamentos que incluía consulta, exame físico, sinais vitais e exames complementares (laboratorial, eletrocardiograma, ressonância magnética ou tomografia computadorizado, ultrassonografia de vesícula biliar) realizados no início do estudo e na semana 16 (ou na avaliação final).

Foi considerado sucesso para o desfecho primário se o paciente não fez uso de octreotida CA entre as semanas 12 e 15 e sucesso parcial se fez uso por 3 dias ou menos da medicação durante este período, a falência do tratamento foi definida como uso por mais de 3 dias da medicação de resgate durante estas semanas (42).

As características clínicas de cada grupo estão disponíveis na tabela 5 e estavam balanceadas entre os grupos, exceto na presença de pacientes masculinos no grupo intervenção quando comparado ao placebo (45,8% x 37,5%), mais pacientes usaram previamente octreotida CA no grupo intervenção e o tempo do primeiro sintoma até início do tratamento no estudo foi até um ano em 32% dos pacientes do grupo placebo e 23% no grupo intervenção (42).

Tabela 5 - Características demográficas e clínicas de linha de base dos pacientes randomizados

Característica	Total (n=115) total de pacientes (%)	Lanreotida LP (n=59) total de pacientes (%)	Placebo (n=56) total de pacientes (%)
Idade – Média em anos (DP ¹)	58,6 (11,1)	57,9 (10,6)	59,3 (11,6)
Sexo masculino	48 (41,7)	27 (45,8)	21 (37,5)
Tempo entre primeiro sintoma e início do tratamento no estudo:			
< 1 ano / ≥ 1 ano	32 (27,8) / 83 (72,2)	14 (23,7) / 45 (76,3)	18 (32,1) / 38 (67,9)
Tempo entre diagnóstico e início do tratamento no estudo:			
< 1 ano / ≥ 1 ano	41 (35,7) / 74 (64,3)	19 (32,2) / 40 (67,8)	22 (39,3) / 34 (60,7)
Uso prévio de SSA* ≤ 3 meses antes do rastreio			
Sim / Não	56 (48,7) / 59 (51,3)	28 (47,5) / 31 (52,5)	28 (50,0) / 28 (50,0)
Uso prévio de octreotida de ação curta (SC ³)			
Sim / Não	24 (20,9) / 91 (79,1)	15 (25,4) / 44 (74,6)	9 (16,1) / 47 (83,9)
Uso de octreotida de ação curta (SC ³) durante o rastreio			
Sim / Não	59 (51,3) / 56 (48,7)	30 (50,8) / 29 (49,2)	29 (51,8) / 27 (48,2)

Legenda: DP¹ – desvio padrão; SSA* - Análogo da somatostatina; SC³ - via de administração Subcutâneo.

Fonte: Adaptado de Vinik et al., 2016 (42).

Após a randomização foram censurados três (5,1%) pacientes no grupo intervenção (um por evento adverso, um por retirada do termo de consentimento e outro por razão não especificada) e 11 (19,6%) no grupo placebo (dois por eventos adversos, cinco por retirada do consentimento, um por decisão do patrocinador e 3 por outras razões não especificadas) (42).

No grupo intervenção, 11 pacientes foram para a fase aberta precocemente (18,6%), já no grupo placebo foram 12 pacientes (21,4%) (42).

O percentual médio de dias no qual houve necessidade de utilizar a medicação de resgate durante as 16 semanas de estudo foi de 33,7% (IC 95%: 25,0%-42,4%) no grupo lanreotida LP e de 48,5% (IC 95% 39,6%-57,4%) no placebo, com diferença absoluta de -14,8% (IC 95% -26,8 - -2,8, p=0,017) (42).

A resposta completa foi alcançada em 40,7% dos pacientes e a parcial em 6,8% no grupo lanreotida LP, já no grupo placebo foi em 23,2% e 5,4% dos pacientes, respectivamente, conforme figura 1 (42).

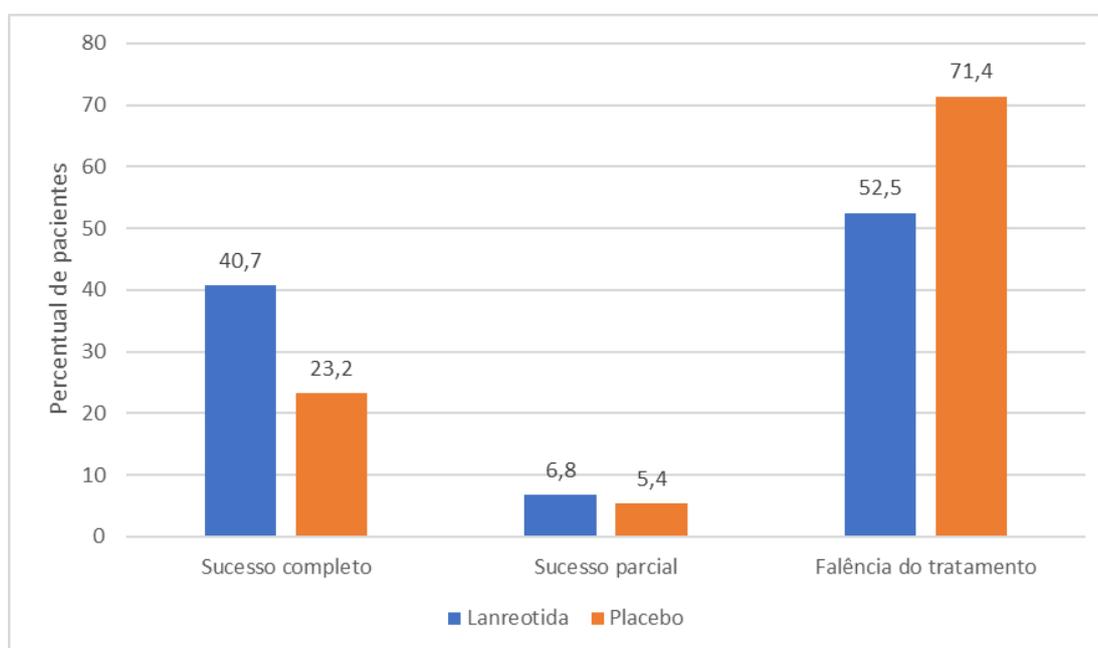


Figura 1 - Eficácia do tratamento com lanreotida LP em comparação com o placebo para controle dos sintomas
Legenda: Resposta ao tratamento definido como o número de dias em uso de octreotida de curta ação entre a 12ª semana e 15ª semana. Resposta completa definida como não uso do octreotida de curta ação, resposta parcial como uso por menos de três dias da octreotida de curta ação e falência do tratamento se o uso da octreotida de curta ação foi superior a três dias.
Fonte: Adaptado de Vinik et al., 2016 (42).

A duração média do tratamento com lanreotida LP foi de 100,8 (27,6) dias e a incidência de eventos adversos foram similares entre os grupos, a presença de eventos adversos que levaram a descontinuação do tratamento foi em um paciente no grupo da lanreotida LP e em dois no grupo placebo. Os eventos adversos considerados graves foram cinco (8,6%) no grupo da lanreotida LP e quatro (7,0%) no placebo, sendo apenas um evento adverso grave em cada grupo relacionado ao tratamento e apenas um paciente de cada grupo descontinuou o tratamento pelo evento adverso grave. Os eventos adversos graves descritos no grupo lanreotida LP foram: surdez permanente (1,72%), obstrução intestinal (1,72%), infecção do trato urinário (1,72%), carcinoma ductal invasivo de mama (1,72%). Já no grupo placebo foram

descritos os seguintes eventos adversos graves: êmese (1,75%), dor abdominal (1,75%), diarreia (1,75%), obstrução intestinal (1,75%), infecção do trato urinário (1,75%), dor lombar (1,75%), metástase cerebral (1,75%), Isquemia cerebral (1,75%) e hidrocefalia (1,75%) (42).

Limitação: Esse estudo incluiu o uso de octreotida CA como medicamento de resgate no tratamento dos pacientes com tumores funcionantes e que apresentavam sintomas a despeito do tratamento utilizado no estudo (42).

A tabela 6 apresenta um resumo das evidências selecionadas, os estudos observacionais e as revisões sistemáticas com metanálise estão descritos em detalhes no Apêndice 3.

Tabela 6 - Característica dos estudos selecionados

Autor, ano	Tipo de estudo	Tecnologia	Desfecho avaliado	Resultado (intenção de tratar)
Rinke et al., 2009(39)	ECR	octreotida LAR 30 mg a cada 28 dias	SLP ou morte relacionada ao tumor	HR: 0,32 (IC95%, 0,19 a 0,55; P=0,000015)
Rinke et al., 2009(39)	ECR	octreotida LAR 30 mg a cada 28 dias	SG	HR: 0,81 (IC95% 0,30 a 2,18; p=0,77)
Rinke et al., 2009(39)	ECR	octreotida LAR 30 mg a cada 28 dias	resposta clínica (diarreia)	Δ%: 19% (IC95% -26,7 a 64,8; p:0,5594)
Rinke et al., 2016 (43)	Observacional	octreotida LAR 30 mg a cada 28 dias	SG	HR: 0,83 (IC95%: 0,47 a 1,46; p=0,51)
Vinik et al., 2016 (42)	ECR	lanreotida Depot/autogel 120 mg a cada 4 semanas	% de dias em uso de octreotida de curta ação SOS	Δ%: -14,8% (IC95%: -26,8 a -2,8; p=0,017)
Caplin et al., 2014 (40)	ECR	lanreotida 120 mg a cada 28 dias	Taxa de SLP em 24 meses	HR: 0,47 (IC95%: 0,30-0,73)
Caplin et al., 2021 (44)	Observacional	lanreotida 120 mg a cada 28 dias	SLP	HR: 0,47 (IC95%: 0,30-0,73)
Pusceddu et al., 2021(45)	RS com metanálise	octreotida LAR	SLP	HR: 0,32 (IC95%: 0,1-0,54) ¹ ; p-score: 0,5951
Pusceddu et al., 2021(45)	RS com metanálise	lanreotida LP	SLP	HR: 0,47 (IC95%: 0,30-0,73) ¹ ; p-score:0,2999
Alexandraki et al., 2023 (46)	RS com metanálise	octreotida LAR	percentual de melhora da diarreia (resposta parcial ou completa) agrupado	% de resposta ¹ : 0,75 (IC95%: 0,51-0,89)
Alexandraki et al., 2023 (46)	RS com metanálise	lanreotida Autogel/Depot	percentual de melhora da diarreia (resposta parcial ou completa) agrupado	% de resposta ¹ : 0,67 (IC 95% 0,51-0,80)
Hofland et al., 2019 (8)	RS com metanálise	octreotida	percentual de pacientes com resposta clínica (diarreia)	65% (octreotida) x 12% (placebo)
Hofland et al., 2019 (8)	RS com metanálise	lanreotida	percentual de pacientes com resposta clínica (diarreia)	65% (lanreotida) x 12% (placebo)

Legenda: *população que apresentou o desfecho/população total avaliada; ¹:Network metanálise utilizando efeito randômico; Δ%: Diferença percentual de resposta clínica da linha de base para 6 meses; SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global; HR: *Hazard Ratio*; ECR: Ensaio clínico randomizado; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%; RS : Revisão sistemática; LAR: Liberação prolongada; LP: Liberação prolongada.

7.3 Avaliação do risco de viés

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada com as ferramentas da Cochrane RoB 2 (*Risk of Bias 2*) (47), que possibilita a análise do risco de viés por desfecho em ensaios clínicos randomizados e a ferramenta ROBINS-I (48), utilizada para avaliar o risco de viés nos estudos observacionais (os estudos de extensão dos ECR), conforme quadro 6.

Quadro 6 - Desfechos avaliados nos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais

Autor e ano	tipo de estudo	Intervenção	Desfecho avaliado	Ferramenta
Rinke et al., 2009	ECR	Octreotida LAR 30 mg	Sobrevida livre de progressão, sobrevida global e resposta clínica* (diarreia)	RoB 2 (47)
Rinke et al., 2016	Observacional	Octreotida LAR 30 mg	Sobrevida global	ROBINS-I (48)
Vinik et al., 2016	ECR	Lanreotida depot/autogel	% de dias em uso de análogo da somatostatina de curta ação	RoB 2 (47)
Caplin et al., 2014	ECR	Lanreotida depot/autogel	Taxa de sobrevida livre de progressão em 24 meses	RoB 2 (47)
Caplin et al., 2021	Observacional	Lanreotida depot/autogel	Sobrevida livre de progressão	ROBINS-I (48)

Legenda: * Diarreia foi definida como número de evacuações diárias superiores a quatro evacuações.; LAR: liberação prolongada.

A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados segundo a ferramenta RoB2 está sintetizada no quadro 7 e descrita de forma detalhada no Apêndice 4.

Quadro 7 - Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados segundo a ferramenta RoB2

Autor, ano	Desfecho	Tecnologia	D1	D2	D3	D4	D5	Global
Rinke et al., 2009	SG	Octreotida LAR	!	+	+	+	!	!
Rinke et al., 2009	SLP	Octreotida LAR	!	+	+	+	!	!
Rinke et al., 2009	Redução diarreia	Octreotida LAR	+	!	!	-	+	-
Vinik et al., 2016	% de dias em uso de SOS	Lanreotida LP	!	+	+	-	+	-
Caplin et al., 2014	SLP	Lanreotida LP	!	+	+	-	+	-

Legenda: SG: Sobrevida global; SLP: Sobrevida livre de progressão; % de dias em uso de SOS: Percentual de dias em uso de octreotida de curta ação como resgate; LAR: liberação prolongada; LP: Liberação prolongada.

Domínios avaliados:

- D1: Processo de randomização
- D2: Desvios das intervenções pretendidas
- D3: Dados perdidos dos desfechos
- D4: Mensuração do desfecho
- D5: Seleção do resultado reportado

Julgamentos:

- + Baixo risco
- ! Algumas preocupações
- Alto risco

Já a avaliação do risco de viés dos estudos observacionais segundo a ferramenta Robins-I está sintetizada no quadro 8 e descrita de forma detalhada no Apêndice 4.

Quadro 8 - Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais segundo com a ferramenta Robins-I

Autor, ano	Desfecho	Tecnologia	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Global
Rinke et al., 2016	SG	Octreotida LAR	X	X	+	!	+	-	+	!
Caplin et al., 2021	SLP	Lanreotida LP	X	X	+	+	X	X	+	!

Legenda: SG: Sobrevida global; SLP: Sobrevida livre de progressão; LAR: liberação prolongada; LP: Liberação prolongada.

Domínios avaliados:

- D1: Viés devido ao confundimento
- D2: Viés na seleção dos participantes
- D3: Viés na classificação das intervenções
- D4: Viés por desvio das intervenções pretendidas
- D5: Viés por dados faltantes
- D6: Viés na mensuração dos desfechos
- D7: Viés na seleção dos resultados relatado

Julgamentos:

-  Crítico
-  Sério
-  Moderado
-  Baixo

Na avaliação das três revisões sistemáticas foi utilizada a ferramenta AMSTAR 2 (49) (*a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*) uma atualização da ferramenta AMSTAR, que contempla avaliação metodológica de revisões sistemáticas de estudos randomizados e não randomizados, composta por 16 questões distribuídas em sete domínios, a saber: registro de protocolo; adequação de pesquisa bibliográfica; justificativa para exclusão de estudos individuais; risco de viés dos estudos individuais; adequação dos métodos meta-analíticos; consideração do risco de viés ao interpretar os resultados da revisão e avaliação da presença e provável impacto do viés de publicação. A confiança nos resultados da avaliação global da revisão pode ser: alta, moderada, baixa e criticamente baixa e estão descritas no quadro 9.

Quadro 9 - Desfechos avaliados nas Revisões sistemáticas e metanálises

Estudo (autor, ano)	Tipo de estudo	Intervenção	Desfechos	Resultado AMSTAR-2
Pusceddu, 2021 (45)	RS com metanálise	Octreotida	Sobrevida livre de progressão	Criticamente baixo
Pusceddu, 2021(45)	RS com metanálise	Lanreotida LP	Sobrevida livre de progressão	Criticamente baixo
Alexandraki, 2023 (46)	RS com metanálise	Octreotida LAR	Percentual agrupado de pacientes com resposta clínica parcial ou completa (diarreia)	Criticamente baixo
Alexandraki, 2023 (46)	RS com metanálise	Lanreotida LP	Percentual agrupado de pacientes com resposta clínica parcial ou completa (diarreia)	Criticamente baixo
Hofland, 2019 (8)	RS com metanálise	Octreotida	Percentual de pacientes com resposta clínica parcial ou completa (diarreia)	Criticamente baixo
Hofland, 2019 (8)	RS com metanálise	Lanreotida	Percentual de pacientes com resposta clínica parcial ou completa (diarreia)	Criticamente baixo

Legenda: AMSTAR 2 (*a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*) (49).

7.4 Qualidade geral das evidências

A avaliação da certeza global do corpo da evidência foi realizada com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE¹ para os seguintes desfechos: Sobrevida livre de progressão, percentual de pacientes com resposta clínica (parcial ou completa) para o sintoma diarreia agrupados para cada uma das tecnologias, sendo ainda avaliada sobrevida global e percentual de dias em uso de octreotida CA, para a octreotida LAR e lanreotida LP, respectivamente.

Para o desfecho de tempo de sobrevida livre de progressão para ambas as tecnologias, sobrevida global e percentual de pacientes agrupados com resposta clínica (parcial ou completa) para o sintoma diarreia, a certeza da evidência foi julgada como muito baixa. Para o desfecho percentual de dias em uso de análogo da somatostatina de curta ação a certeza da evidência foi julgada como baixa (Quadro 10 e 11).

¹ Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>.

Quadro 10 - Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE dos estudos avaliando a octreotida LAR

Pergunta: Octreotida LAR comparado a placebo para o tratamento do paciente com tumor neuroendócrino gastroenteropancreático funcionante

Certeza na evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Octreotida LAR	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Tempo de sobrevida global (seguimento: média 83.7 meses; avaliado com: hazard ratio)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	7/42 (16.7%)	9/43 (20.9%)	HR 0.81 (0.30 para 2.18)	36 menos por 1.000 (de 141 menos para 191 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	--------------	--------------	--------------------------	---	---------------------	---------

Percentual de pacientes com melhora da diarreia (resposta parcial ou completa) agrupado (avaliado com: Percentual de pacientes)

7	ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais	muito grave ^d	grave ^e	grave ^f	não grave	nenhum	Percentual de pacientes com melhora da diarreia 0,75 (IC 95% 0,51-0,89)		⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
---	--	--------------------------	--------------------	--------------------	-----------	--------	---	--	---------------------	------------

Sobrevida Livre de Progressão (avaliado com: Hazard Ratio)

3	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^g	grave ^h	grave ⁱ	não grave	todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	HR: 0,32 (0,1-0,54)		⊕○○○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------------	--------------------	--------------------	-----------	---	---------------------	--	---------------------	----------------

IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; RR: Razão de risco

Explicações

- a. Pacientes randomizados no grupo placebo possuíam maior acometimento hepático.
- b. População avaliada com menos de 40% dos pacientes com síndrome carcinoide.
- c. Intervalo de confiança varia entre 0.30 e 2.18
- d. A qualidade foi avaliada com a ferramenta AMSTAR 2 que resultou em qualidade criticamente baixa, já que: Não foi feito plano para avaliar a heterogeneidade, não forneceram informações sobre desvio do protocolo, que foi publicado dois dias antes do envio da metanálise para a revista, foram excluídos estudos de língua não inglesa sem justificativa, não informaram sobre se a extração foi pareada, não informa lista de estudo excluído, não usou o ROB, não informa financiamento, comparador e população de cada estudo, não usou método apropriado para combinar os resultados, nem fez avaliação de viés de publicação
- e. resultados dos estudos incluídos são heterogêneos, nem todos os intervalos de confiança se cruzam, $i^2=85\%$
- f. Estudo utilizou octreotida LAR em dose e intervalo diferente
- g. O estudo não apresentou plano para investigar heterogeneidade, não foi localizado o protocolo do estudo, não informou sobre desvio de protocolo, não foi localizada informação sobre busca pareada, nem a lista de estudos excluídos e apesar de ter feito o RoB para avaliar os estudos, não foi localizado no material suplementar disponível. O estudo não menciona a dose das medicações utilizadas em cada estudo, tempo de acompanhamento, nem o financiamento de cada estudo incluído.
- h. Incluiu estudos que utilizaram comparadores diferentes (heterogeneidade clínica)
- i. A população do estudo possui tumor neuroendócrino, com sítio primário gastroenteropancreático ou pulmonar. Nem todos os pacientes possuíam síndrome carcinoide.

Quadro 11 - Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE dos estudos avaliando a lanreotida LP

Pergunta: Lanreotida LP comparado a placebo para o tratamento do paciente com tumor neuroendócrino gastroenteropancreático funcionante

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Lanreotida LP	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Percentual de dias em uso de octreotida de curta ação como medicação de resgate (seguimento: 16 semanas; avaliado com: % de dias; Escala de: -26.8 para -2.8)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	59	56	-	Média 14.8 % de dias menos (26.8 menos para 2.8 menos)	⊕⊕○○ Baixa	NÃO IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	--	----	----	---	--	---------------	----------------

Sobrevida livre de progressão - Lanreotida LP (avaliado com: Hazard Ratio)

1	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^d	não grave	grave ^e	não grave	nenhum	42 participantes	47 participantes	HR 0.47 (0.30 para 0.73) [Sobrevida livre de progressão - Lanreotida LP]	258 menos por 1.000 (de 375 menos para 114 menos)	⊕○○○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
							-	63.8%		258 menos por 1.000 (de 375 menos para 114 menos)		

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Lanreotida LP	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Percentual de pacientes com melhora da diarreia (resposta parcial ou completa) agrupado (avaliado com: percentual de pacientes melhores)												
12	ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais	muito grave ^f	grave ^g	grave ^h	não grave	nenhum	Percentual de pacientes com melhora da diarreia: 0,67 (IC 95% 0,51-0,80)		⊕○○○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE		

IC: Intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; LP: liberação prolongada.

Explicações

- Desequilíbrio nos fatores prognósticos, inclusive paciente do grupo placebo com mais sintoma gastrointestinal há menos tempo, o que pode impactar, já que doentes a mais tempo podem se adaptar aos sintomas. Porém no grupo lanreotida LP, mais pacientes usavam medicamento de curta ação. O método utilizado para avaliação do desfecho pode não ser sensível para mensurar o benefício da intervenção de forma plausível. Além de fazer uma avaliação indireta da eficácia da intervenção em análise.
- Nem todos os pacientes possuíam tumor gastroenteropancreático e foi permitida a utilização de co-intervenção (análogo da somatostatina de curta ação).
- A diferença de percentual de dias em uso de medicamento de curta ação variou entre -26% até -2,8.
- O estudo não apresentou plano para investigar heterogeneidade, não foi localizado o protocolo do estudo, não informou sobre desvio de protocolo, não foi localizada informação sobre busca pareada, nem a lista de estudos excluídos e apesar de ter feito o RoB para avaliar os estudos, não foi localizado no material suplementar disponível. O estudo não menciona a dose das medicações utilizadas em cada estudo, tempo de acompanhamento, nem o financiamento de cada estudo incluído.
- A população do estudo possui tumor neuroendócrino, mas nem todos com tumor funcionante.
- A qualidade foi avaliada com a ferramenta AMSTAR 2 que resultou em qualidade criticamente baixa, já que: Não foi feito plano para avaliar a heterogeneidade, não forneceram informações sobre desvio do protocolo, que foi publicado dois dias antes do envio da metanálise para a revista, foram excluídos estudos de língua não inglesa sem justificativa, não informaram sobre se a extração foi pareada, não informa lista de estudo excluído, não usou o ROB, não informa financiamento, comparador e população de cada estudo, não usou método apropriado para combinar os resultados, nem fez avaliação de viés de publicação
- Os intervalos de confiança não se sobrepõem entre os estudos, i^2 elevado (72%)
- Pacientes utilizaram o medicamento com dose e intervalo diferente.

8 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-utilidade incremental do uso da octreotida LAR ou da lanreotida LP no tratamento do TNE gastroenteropancreáticos a fim de evitar sintomas graves relacionados a doença. O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (50).

Os principais aspectos do estudo foram sumarizados conforme o *checklist* CHEERS *Task Force Report* (51) (Quadro 12).

Quadro 12 - Características do modelo de análise de custo-efetividade

Tipo de estudo	Custo-efetividade.
População-alvo	Pacientes com tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos funcionantes.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS).
Comparadores	Disponibilidade das opções terapêuticas com: <ul style="list-style-type: none">• Octreotida LAR• Lanreotida LP
Horizonte temporal	70 meses.
Taxa de desconto	5%.
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados por qualidade (<i>quality adjusted life years</i> - QALY).
Estimativa de custos	Custos médicos diretos: custos dos medicamentos, custos do acompanhamento e da quimioterapia e custos de manejo dos eventos adversos.
Moeda	Reais (R\$).
Modelo escolhido	Análise de Sobrevida Particionada.
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas.

8.1 População-alvo

Para esta análise foram considerados pacientes com TNE gastroenteropancreáticos funcionantes.

8.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual foram considerados os custos diretos arcados pelo sistema de saúde.

8.3 Horizonte temporal

O estudo de Rinke et al., 2009 (39) acompanhou os pacientes por 70 meses. No braço placebo, na marca dos 30 meses todos os pacientes já haviam progredido. Como o resultado demonstrou diferença entre os braços apenas na sobrevida livre de progressão, foi considerado que um horizonte temporal de 70 meses para o modelo seria o suficiente para observar a real diferença entre os tratamentos, já que após a progressão os pacientes de ambos os braços teriam o mesmo desfecho independente do tratamento realizado.

8.4 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e benefícios, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicada pelo Ministério da Saúde (50).

8.5 Desfechos de saúde

O desfecho de efetividade utilizado na análise foi o cálculo dos anos de vida ajustados por qualidade (*quality adjusted life years* - QALY) acumulados por cada estratégia ao longo do horizonte em análise. As informações relativas à utilidade são diferenciadas pelos estados de transição (sobrevida livre de progressão e progredido) e relacionados ao

sintoma de diarreia grave, foi considerado que tal evento pode ocorrer com a mesma probabilidade independente do estado de transição. Os valores de utilidade para pacientes no estado de sobrevida livre de progressão, e progredido com e sem diarreia foram extraídos do estudo de Swinburn et al., 2012 (52) e estão dispostos na Tabela 7.

Tabela 7 - Estimativas das utilidades médias nos estados de saúde relacionados a Síndrome carcinoide

Estados de Saúde	Valor	IC _{95%}	Fonte
Sobrevida livre de progressão com diarreia	0,60	0,546-0,645	Swinburn et al.,2012 (52)
Sobrevida livre de progressão sem diarreia	0,77	0,73-0,81	Swinburn et al., 2012(52)
Progredido com diarreia	0,58	0,52 – 0,62	Calculado*
Progredido sem diarreia	0,61	0,56-0,65	Swinburn et al., 2012(52)

Legenda: IC_{95%}: Intervalo de Confiança de 95%; Calculado*: Para estimar a utilidade do estado progredido com diarreia foi utilizado a fórmula da estimativa decremental ajustada (ADE): Mínimo (U₁,U₂) - Mínimo (U₁,U₂)*(U_{basal}-U₁)*(U_{basal}-U₂); onde U₁ é a utilidade do estado progredido sem diarreia, U₂ estado sobrevida livre de progressão com diarreia e U_{basal} estado sobrevida livre de progressão sem diarreia.

As informações relativas à sobrevida dos pacientes foram obtidas a partir dos dados de curvas de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) extraídos da literatura (39,45) para os pacientes utilizando placebo. Foi utilizado o *software* WebplotDigitizer (53) para extração dos dados. A partir delas, as curvas de sobrevidas foram transformadas em curvas de taxa hazard (*Hazard Rate*) segundo a fórmula descrita abaixo (equação 1), que representa o risco em determinado ponto no tempo de ocorrer o evento. Essa transformação foi realizada para possibilitar operações aritméticas com as curvas, como a multiplicação por razões de hazard (*Hazard Ratios*). Assim, a curvas de sobrevida livre de progressão da octreotida LAR no modelo foi calculada através da razão de hazard disponibilizada no estudo de Rinke e colaboradores (figura 2) (39). A curva de sobrevida livre de progressão da lanreotida LP, foi calculada pela multiplicação da razão de hazard extraída de uma revisão sistemática com metanálise em rede (45). Os estudos mostraram não haver impacto na sobrevida global dos pacientes com o uso dos medicamentos (39,43). Desse modo, no modelo todas as alternativas possuíam a mesma curva de sobrevida global, igual à do braço placebo. As probabilidades de diarreia grave que impactaram custos e principalmente utilidade também foram extraídas da literatura (8,52).

Equação 1 – Fórmula utilizada para transformar as curvas de sobrevidas em curvas hazard ratio

$$h(t) = \frac{d \ln S(t)}{dt}$$

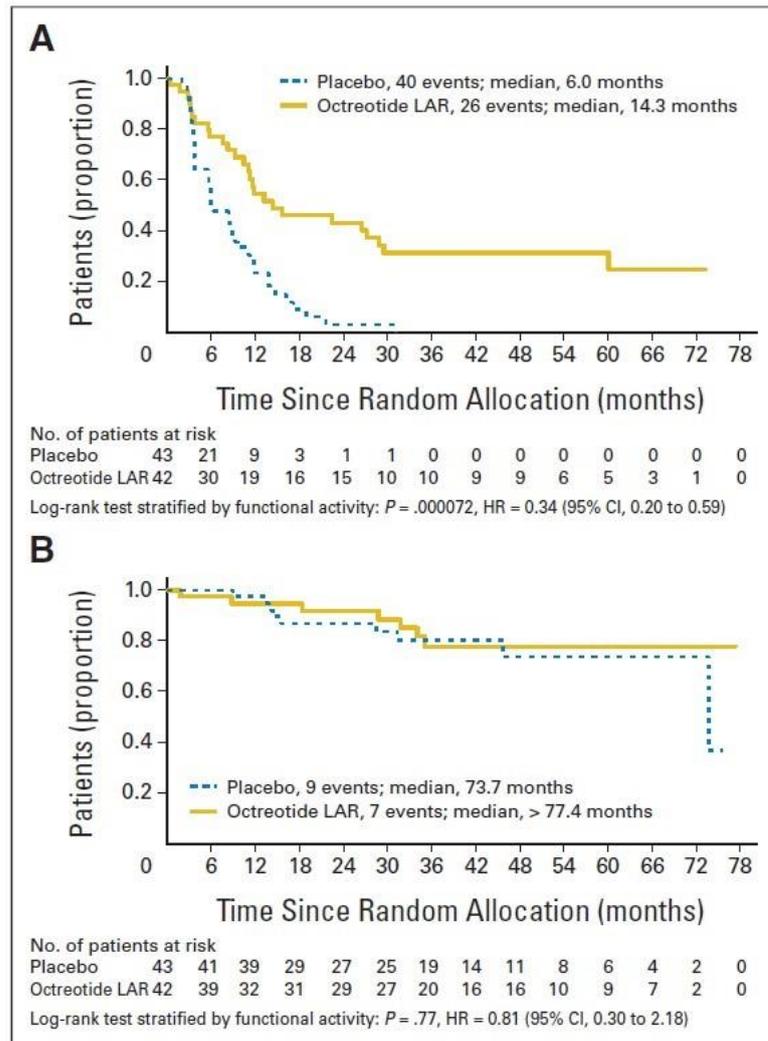


Figura 2 - Curva de sobrevida livre de progressão e sobrevida global

Legenda: Figura A referente a Curva de sobrevida livre de progressão (SLP) e figura B referente a curva de sobrevida global utilizada no braço placebo.

Figura extraída de Rinke et al., 2009 (39).

8.6 Estimativa de recursos e custos

Os custos diretos médicos relacionados ao cuidado do paciente com o TNE foram: o custo da diarreia, o único custo relacionado ao tratamento dos sintomas considerado no modelo e que foram valorados a partir do SIGTAP e multiplicados por um fator de correção de 2,8 (54). Os custos relativos ao uso dos medicamentos avaliados foram extraídos da base do banco de preços em saúde (BPS) (34) e as posologias de tratamento foram extraídas das bulas dos produtos (32). Os pacientes não interrompiam o tratamento após a progressão da doença, já que um dos efeitos principais do tratamento é o alívio dos sintomas de diarreia grave.

Os parâmetros do modelo de custo e efetividade estão sistematizados no Quadro 13.

Quadro 13 - Parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade

Parâmetro	Medida	Inferior	Superior
Custo da diarreia (SIGTAP 03.03.07.009-9)	R\$ 204,15	R\$ 163,32	R\$ 244,8
Custo da Quimioterapia (SIGTAP 03.04.02.011-7)	R\$ 1.062,65	R\$ 850,12	R\$ 1.274,7
Custo Mensal da Octreotida LAR 30mg	R\$ 6.008,25	R\$ 3.000,00	R\$ 8.000,00
Custo Mensal da Lanreotida LP 120mg	R\$ 2.270,3	R\$ 900,00	R\$ 4.000,00
Fator de correção	2,80	2,24	3,36
Proporção de pacientes com diarreia grave com octreotida LAR	0,25	0,11	0,49
Proporção de pacientes com diarreia grave com lanreotida LP	0,33	0,20	0,49
Proporção de pacientes com diarreia grave no placebo	0,88	0,84	0,91
Utilidade SLP com diarreia	0,60	0,54	0,64
Utilidade SLP sem diarreia	0,77	0,73	0,81
Utilidade progredido com diarreia	0,58	0,53	0,62
Utilidade progredido sem diarreia	0,61	0,56	0,65

Legenda: SLP: Sobrevida livre de progressão; LAR: liberação prolongada; LP: liberação prolongada.

8.7 Abordagem analítica

Para análise de custo-utilidade, foi construído um modelo de sobrevida particionada, no *software* TreeAge, comparando as duas opções terapêuticas. O modelo é constituído de três estados de transição mutuamente exclusivos: (a) Sobrevida livre de progressão, (b) Progressão e (c) Morte (Figura 3).

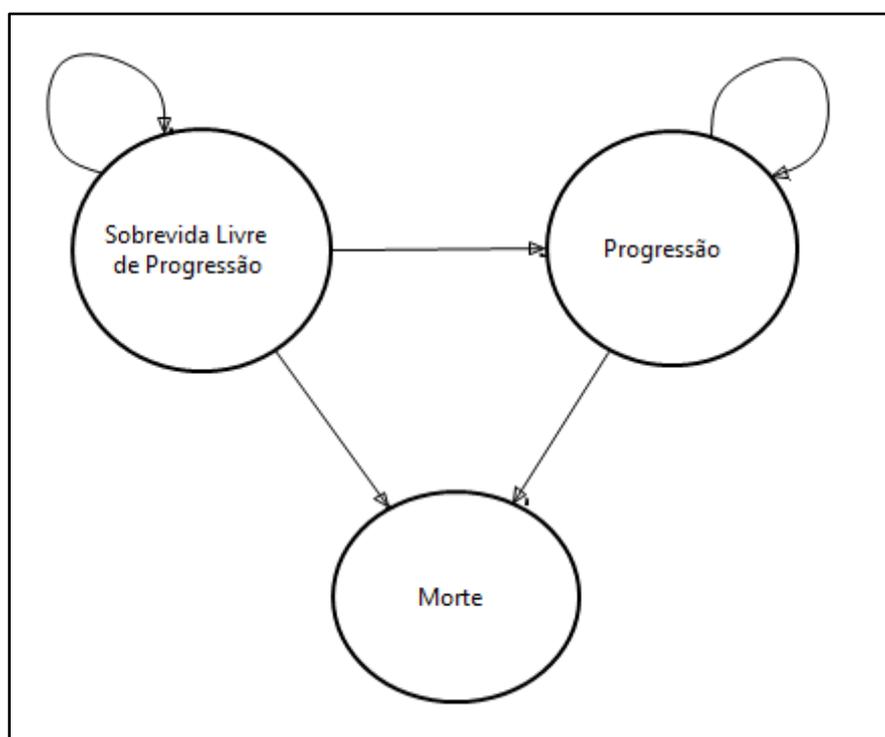


Figura 3 - Estados de transição do modelo econômico

A partir dos dados de SLP e SG dos tratamentos analisados nos ensaios clínicos (39,40) foram extraídas as curvas de Kaplan Meier no horizonte temporal completo de 70 meses e foram utilizadas no modelo como horizonte temporal total da análise. As curvas descritas anteriormente determinaram as probabilidades de transição tempo-dependentes no modelo de sobrevivência particionada nos ciclos mensais da simulação.

Os pressupostos do modelo foram: não retorno ao estado sem progressão; a utilidade depende do estado de saúde e da incidência de diarreia grave; e o tratamento não é suspenso após a progressão da doença.

8.8 Análise de sensibilidade

Para determinar quais parâmetros têm maior influência no resultado da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI ou ICER) do modelo foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística (diagrama de tornado) para cada uma das comparações de tratamento.

Para avaliar a incerteza paramétrica das estimativas adotadas na análise econômica completa desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações de Monte Carlo. Além da análise da dispersão dos dados no plano de custo-efetividade foram construídas curvas de aceitabilidade. Para cada parâmetro considerado na análise de sensibilidade do modelo foram definidas as distribuições mais aplicáveis.

8.9 Resultados

As estimativas obtidas permitiram avaliar os custos e os resultados em saúde para as intervenções e compará-las. A partir dos resultados da avaliação determinística foi possível verificar que ao final do horizonte temporal a estratégia lanreotida LP possui um custo incremental de R\$104.388,07 proporcionando um ganho incremental de 0,18 QALYs em relação a alternativa de não usar o medicamento. Isso resulta em um RCEI de R\$565.280,70/QALY. A octreotida LAR possui um custo incremental de R\$197.056,08 proporcionando um ganho incremental de 0,07 QALYs em relação a lanreotida LP. Isso resulta em um RCEI de R\$2.701.997,43/QALY em relação a esse comparador. O resultado mostra o investimento na lanreotida LP como sendo mais eficiente.

Caso a Lanreotida LP não estivesse disponível no mercado e não fosse possível incorporá-la, a observação da tabela 8 mostra um custo incremental da octreotida LAR em relação a opção sem medicamento de R\$301.444,15 (R\$487.090,94 – R\$ 185.646,79) e uma efetividade incremental de 0,25 (2,88 – 2,63). Isso resultaria em um RCEI de R\$1.205.776,06, valor esse maior que o RCEI da lanreotida LP. Porém tal análise não reflete o custo oportunidade e não revela o investimento mais eficiente por ganho de QALY. A Tabela 8 ilustra o resultado desta análise.

Tabela 8 - Razão de custo-efetividade incremental das intervenções para o tratamento em primeira linha da síndrome carcinoide

Alternativa	Custo (R\$)	Custo Incremental	Efetividade (QALY)	Efetividade Incremental	RCEI (R\$/QALY)
Sem medicamento	185.646,79		2,63		
Lanreotida LP	290.034,86	104.388,07	2,81	0,18	565.280,70
Octreotida LAR	487.090,94	197.056,08	2,88	0,07	2.701.997,43

Legenda: LP: Liberação prolongada; LAR: liberação prolongada.

O TNE gastroenteropancreático é considerado uma doença ultrarrara, com incidência de 0,25 por milhão/ano (10) e, portanto, não há estabelecido um limiar de custo-efetividade incremental formal para a incorporação. Porém podemos supor uma fronteira de eficiência para que o custo e a efetividade da octreotida LAR justifiquem o investimento nessa tecnologia em detrimento da Lanreotida LP. Para que a octreotida LAR componha a fronteira de eficiência essa alternativa deve ter o seu custo mensal reduzido para R\$3.088,47. A figura 4 mostra essa fronteira de eficiência.

Fronteira de eficiência da Octreotida com a Lanreotida

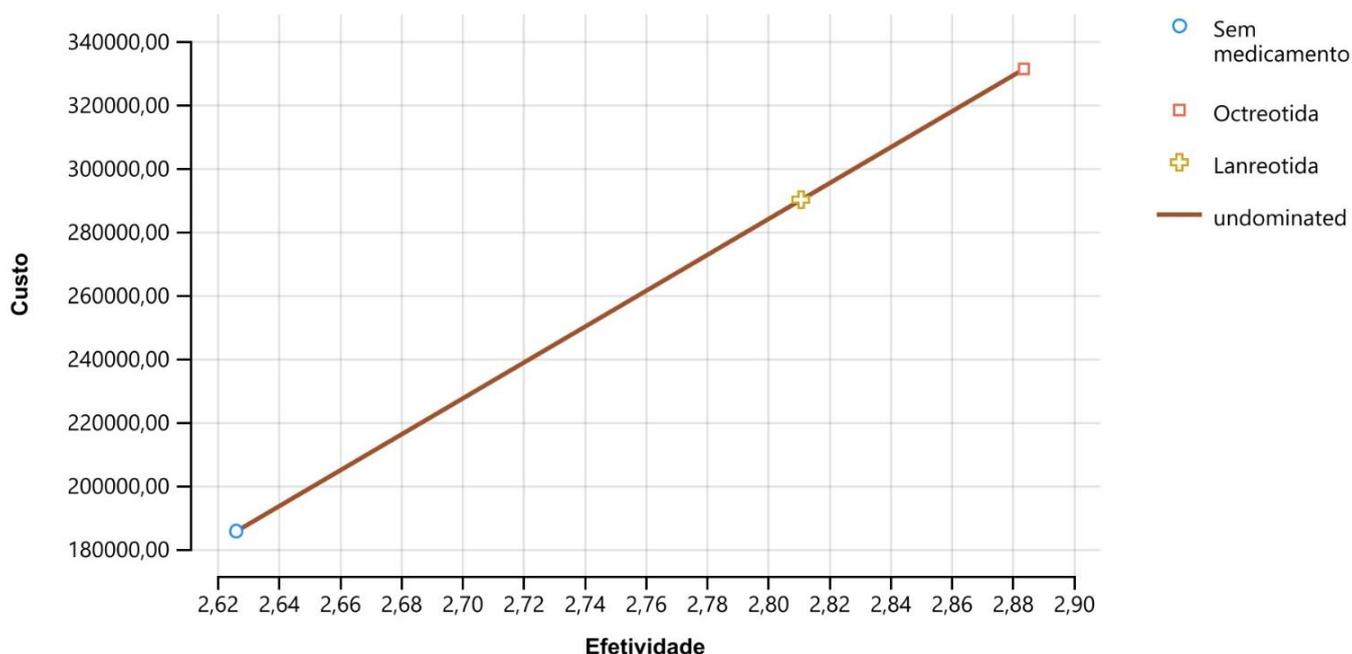


Figura 4 - Custo e efetividade das tecnologias avaliadas

Os resultados das análises determinísticas são apresentados na figura 5 e 6. O diagrama de tornado da lanreotida LP comparado a sem medicamento, mostrou que o custo da lanreotida LP e as utilidades dos pacientes progredidos com e sem diarreia, foram as variáveis que mais impactaram o modelo. Essas utilidades foram inseridas com seus respectivos intervalos de confiança com grau de 95% de confiabilidade. As variações nesses parâmetros diminuíram o RCEI até a faixa dos R\$300.000/QALY. Quanto ao custo mensal da Lanreotida LP, uma análise de limiar de preço, mostra que se este for reduzido ao valor de R\$729,59, o RCEI é reduzido a um valor em torno de R\$120.000/QALY, valor do limiar proposto para doenças raras (55).

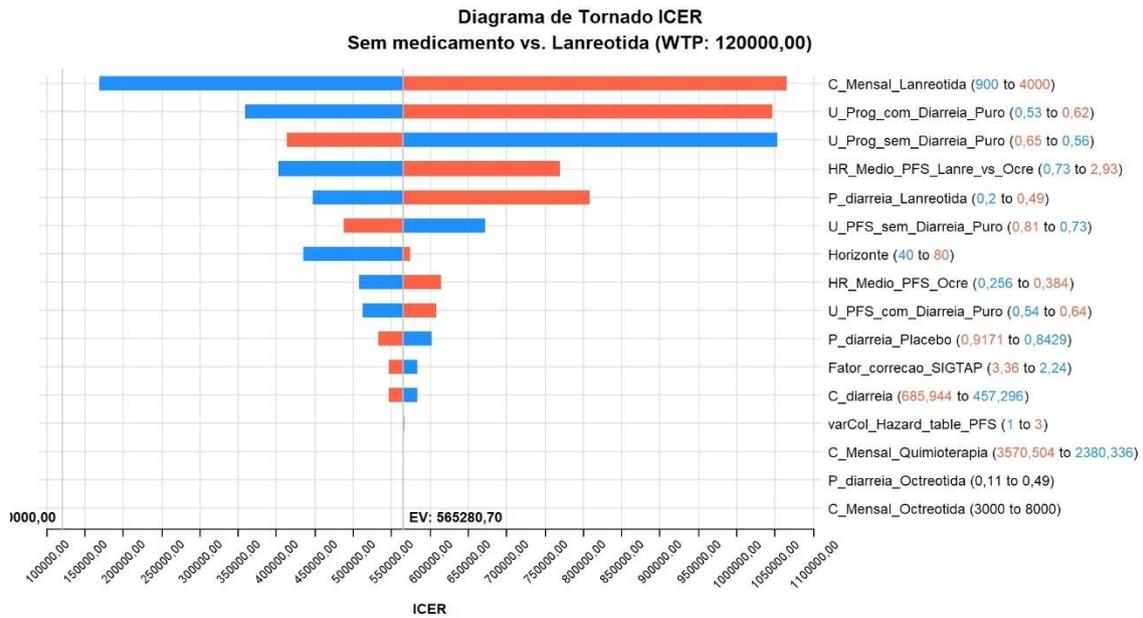


Figura 5 - Diagrama de tornado da lanreotida LP comparada com placebo

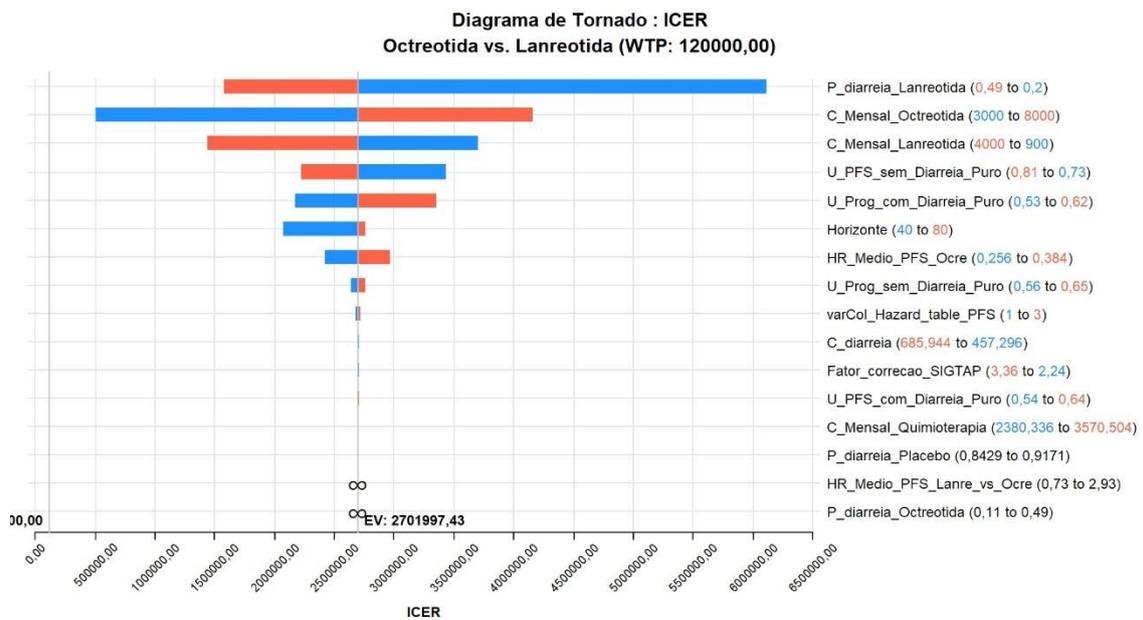


Figura 6 - Diagrama de tornado da octreotida LAR comparada a lanreotida LP

O diagrama de Tornado da octreotida LAR comparado a lanreotida LP, mostrou que a probabilidade de desenvolver diarreia grave dos pacientes usando lanreotida LP foi a variável que mais impactou o modelo, seguido dos custos do tratamento mensais da octreotida LAR e da lanreotida LP. A variação da probabilidade de diarreia teve um impacto na redução do RCEI apenas até R\$1.500.000/QALY. O custo mensal da octreotida LAR foi capaz de diminuí-lo até em torno de R\$500.000/QALY. Uma análise de limiar de preço, mostra que se o custo mensal da octreotida LAR for reduzido para em torno de R\$2.480,00, o RCEI em relação a lanreotida LP é reduzido para em torno de R\$120.000/QALY.

Com o resultado da análise de sensibilidade probabilística após 1.000 simulações de Monte Carlo foi possível realizar o gráfico de dispersão das alternativas, conforme apresentado na Figura 7 e 8. No gráfico da lanreotida LP

comparado a sem medicamento, observa-se que 1,9% das simulações ficam abaixo de um limiar de R\$120.000/QALY e 29,2% teriam um custo maior com uma efetividade menor. Já no gráfico da octreotida LAR comparado a lanreotida LP o limiar não foi representado, pois o RCEI é muito alto e a nuvem de dispersão situa-se distante desse parâmetro. A análise do gráfico permite observar, no entanto, que 10,5% das simulações possuem um custo maior e uma efetividade menor que o comparador lanreotida LP.

Gráfico de dispesão, Lanreotida vs. Sem medicamento

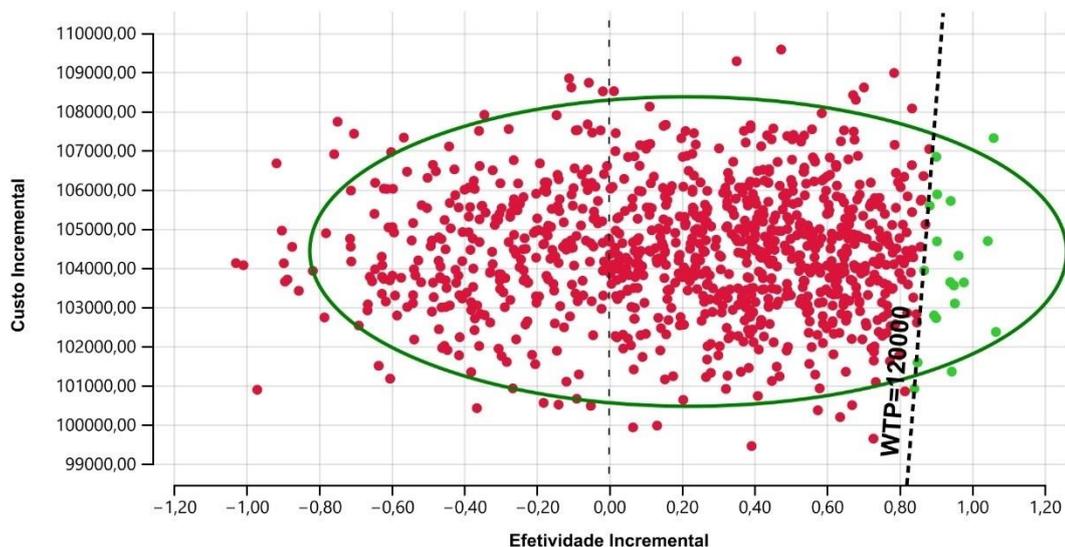


Figura 7 - Análise de sensibilidade probabilística da efetividade incremental em relação ao custo incremental da lanreotida LP comparada ao placebo

Gráfico de Dispersão, Octreotida vs. Lanreotida

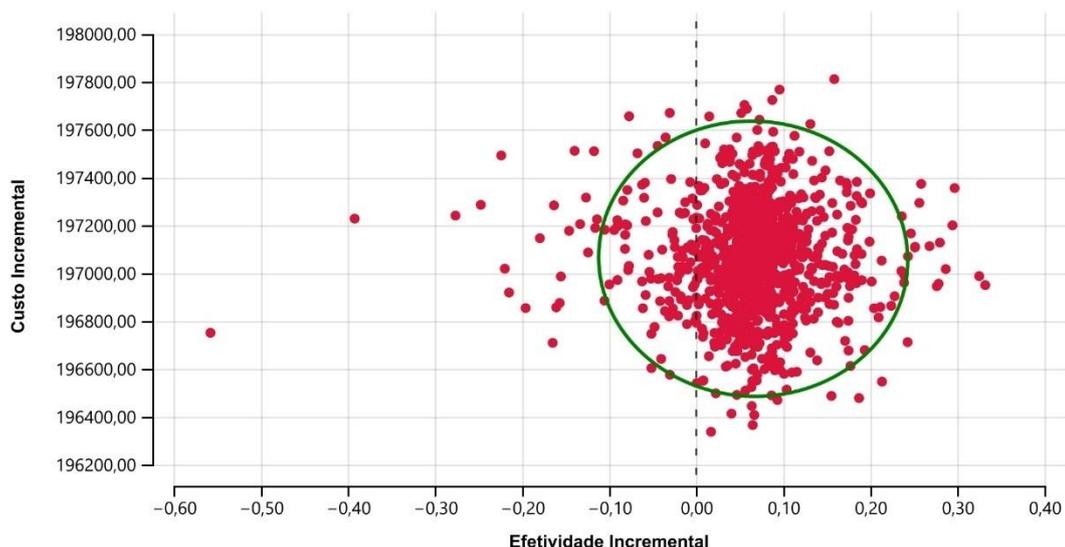


Figura 8 - Análise de sensibilidade probabilística da efetividade incremental em relação ao custo incremental da octreotida LAR comparado a lanreotida LP

Legenda: LAR: Liberação prolongada; LP: Liberação prolongada.

9 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O impacto orçamentário foi estimado para cinco anos, a partir de 2025. O número de candidatos ao tratamento foi estimado com base em uma análise epidemiológica.

O tamanho da população brasileira entre 2025 e 2029 foi estimado de acordo com o número da população em 2023 e sua taxa de crescimento anual (0,52%), conforme dados publicados pelo IBGE. Pressuposto de crescimento constante (figura 9).

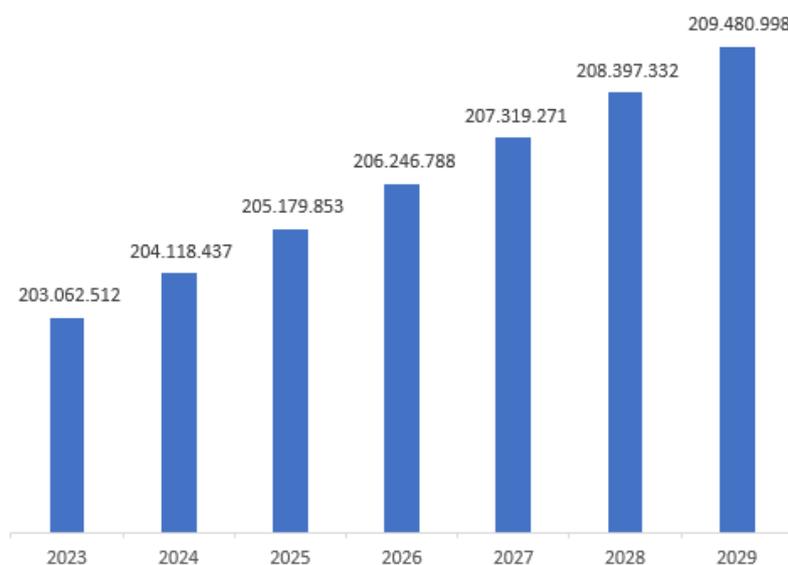


Figura 9 - Estimativa do tamanho populacional para análise epidemiológica de casos

Para estimativa do total de pacientes com tumores funcionantes foram consideradas as taxas de incidência e prevalência dos tumores funcionantes, de acordo com estimativas europeias (10) (tabela 9).

Tabela 9 - Estimativa epidemiológica da população candidata ao tratamento com síndrome carcinoide

Parâmetros	Total	Fonte
Incidência de tumores funcionantes	0,25/milhão/ano	DOI 10.1001/jamaoncol.2017.0589 (10)
Prevalência tumores funcionantes	0,22/100mil	DOI 10.1001/jamaoncol.2017.0589 (10)

Em seguida, aplicada uma taxa crescente de *market share*, pressuposto estabelecido em consenso com especialistas em ATS (tabela 10).

Tabela 10 - Estimativa da população candidata ao tratamento com síndrome carcinoide considerando market share

População estimada anual	Market share
População ano 1	30%
População ano 2	40%
População ano 3	50%
População ano 4	60%
População ano 5	70%

O número estimado de candidatos iniciando o tratamento entre os anos de 2025 e 2029 estão apresentados na tabela 11.

Tabela 11 - Estimativa do número de pacientes com tumores funcionantes iniciando o tratamento entre os anos 2025 e 2029

Parâmetros	Número	Prevalência	Incidência	Casos	Market share	Total
Pop brasileira 2023	203.062.512					
Pop brasileira 2024	204.118.437					
Pop brasileira 2025	205.179.853	451	51	502	30%	151
Pop brasileira 2026	206.246.788		51	554	40%	221
Pop brasileira 2027	207.319.271		52	605	50%	303
Pop brasileira 2028	208.397.332		52	657	60%	394
Pop brasileira 2029	209.480.998		52	709	70%	496

Pop: População.

9.1 AIO octreotida LAR

Para estimativa do número de doses necessárias para o tratamento, foi considerada a taxa de abandono de tratamento por progressão ou morte publicada por Rinke et al., 2009 (39). Estimada a população em uso do tratamento através da curva de Kaplan Meier publicada no ECR (figura 2) pela área sob a curva através de um modelo particionado.

A curva gerada com auxílio do WebplotDigitizer (53) da taxa de abandono do tratamento com base na curva de Rinke et al., 2009 (39) é apresentado na figura 10.

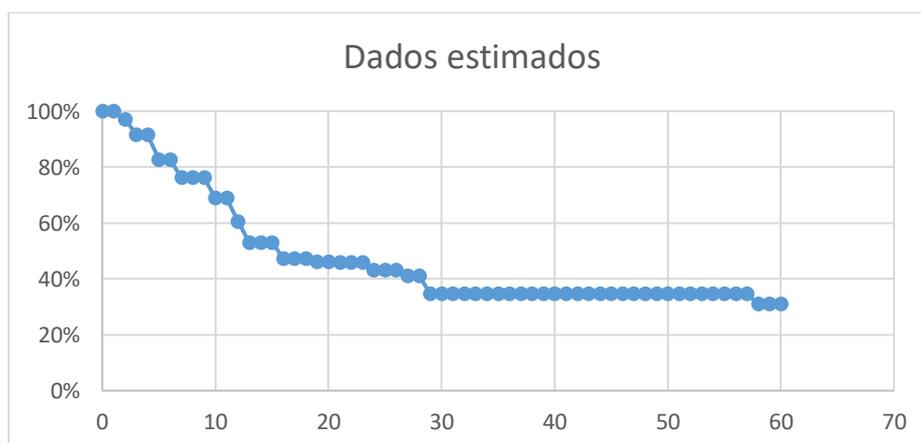


Figura 10 - Extração de dados com WebPlotDigitizer a partir da curva de Kaplan Meier de Rinke 2009 (39)

Com base nos dados apresentados, o IO foi estimado em cerca de 180 milhões de reais em cinco anos (tabela 12 e figura 11). Os custos são crescentes devido ao aumento no *market share*, crescimento populacional e principalmente ao considerarmos a prevalência da doença e sua relativa baixa taxa de abandono e morte (figura 7 A).

Tabela 12 - Impacto orçamentário estimado em cinco anos

Parâmetros	Casos	Market share	Total	IO
2025	502	30%	151	R\$ 8.323.551,75
2026	554	40%	221	R\$ 18.884.645,36
2027	605	50%	303	R\$ 32.321.627,88
2028	657	60%	394	R\$ 49.596.222,07
2029	709	70%	496	R\$ 71.114.446,59
Total em 5 anos				R\$ 180.240.493,66

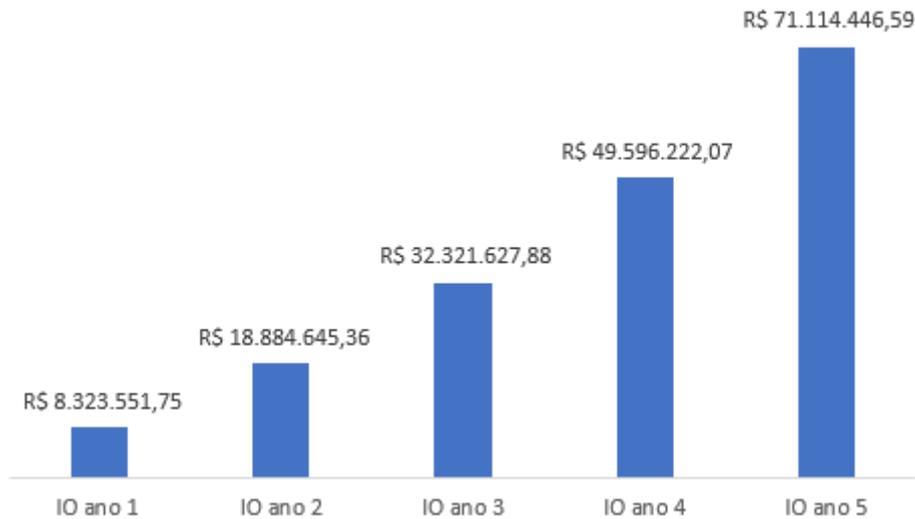


Figura 11 - Impacto orçamentário anual da octreotida LAR para o tratamento de tumores funcionantes.

9.2 AIO lanreotida LP

Utilizados os mesmos parâmetros para estimativa populacional, taxas de incidência, prevalência e *market share*. A taxa de abandono foi adotada com base na curva de sobrevida livre de progressão do estudo de Caplin et al., 2014 (40) (figura 12).

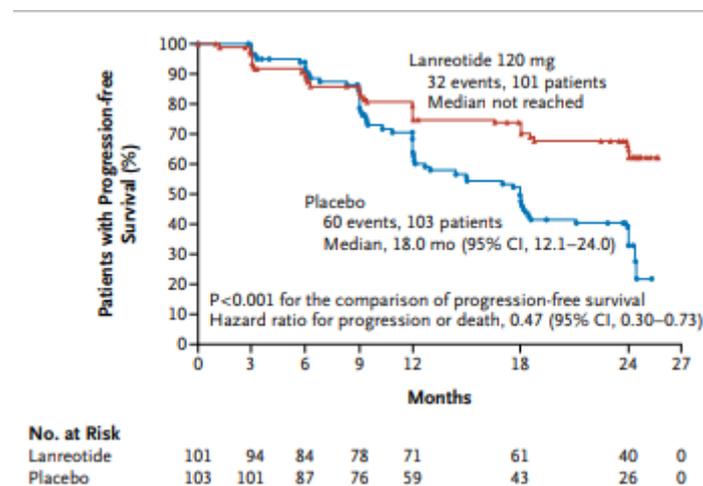


Figura 12 - Curva de sobrevida livre de progressão com lanreotida, fonte Caplin et al (40).

A curva apresenta dados até aproximadamente dois anos de seguimento, após este período a taxa de abandono foi considerada igual à do octreotida. LAR com base nos dados apresentados, o IO foi estimado em cinco anos em cerca de 92 milhões de reais em cinco anos (tabela 13).

Tabela 13 - Estimativa de impacto orçamentário com lanreotida

Parâmetros	Casos	Market share	Total	IO
2025	502	30%	151	R\$ 3.615.655,92
2026	554	40%	221	R\$ 9.274.235,46
2027	605	50%	303	R\$ 16.470.773,34
2028	657	60%	394	R\$ 25.821.928,12
2029	709	70%	496	R\$ 37.563.634,03
Total em 5 anos				R\$ 92.746.236,88

Em um cenário sem considerar a taxa de abandono do tratamento, os IO com lanreotida LP e octreotida LAR seriam de R\$ 133.887.264,40 e R\$ 343.061.714,80, respectivamente.

10 RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

Foi realizada uma busca em diversas agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) para verificar o posicionamento de cada uma em relação a utilização da octreotida LAR e da lanreotida LP para o tratamento de pacientes com sintomas associados à TNE gastroenteropancreáticos funcionais.

10.1 OCTREOTIDA LAR

Em relação ao acetato de octreotida LAR foram pesquisadas as agências e institutos elencados abaixo:

IETSI (Instituto de Evaluación de Tecnologías em Salud e Investigación), Peru

Avaliou em julho de 2019 a octreotida LAR para o tratamento de TNE gastrointestinais, ou de origem primária desconhecida, ou pancreáticos bem diferenciados, metastáticos e não ressecáveis, sem tratamento sistêmico prévio. O instituto considerou que as evidências não permitem identificar um benefício líquido da medicação frente ao placebo no controle dos sintomas neuroendócrinos, ou mesmo no controle do crescimento e progressão tumoral e consideraram que seu financiamento não seria custo-efetiva por apresentar maior custo e eficácia similar à do placebo e por isso não recomendaram seu uso para o tratamento de pacientes adultos com TNE intestinal ou de origem primaria desconhecida, metastático ou não ressecável, sem tratamento sistêmico prévio (56).

Departamento de Avaliação de Tecnologias Sanitárias e Saúde Baseada em Evidência, Chile

Avaliou o uso da octreotida LAR para tratamento de TNE gastroenteropancreáticos metastáticos, bem diferenciados e funcionais. Após análise das evidências, foi emitida uma recomendação favorável de uso da medicação com a observação de que se necessitava de pessoal capacitado para a administração do medicamento, além de chamar atenção para a logística de armazenamento e abastecimento no país (57).

PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), Australia

Recomendou em julho de 2018 o uso do acetato de octreotida LAR de 10 mg, 20 mg e 30 mg para pacientes com tumor carcinoide funcional ou tumores com secreção de peptídeo intestinal vasoativo (VIPomas) que já haviam utilizado previamente esta medicação. O tratamento deve ser interrompido nos pacientes com tumor funcional caso não haja resposta ao tratamento clinicamente significativa com redução da frequência e gravidade dos sintomas após 3 meses em uso de 30 mg a cada 28 dias e adequado tratamento de resgate com octreotida CA. Já em julho de 2019 o PBAC

recomendou a octreotida LAR de 30 mg para paciente adulto com TNE não funcional de intestino delgado irressecável (localmente avançado ou metastático), grau 1 (índice Ki-67 ≤ 2) ou grau 2 (índice Ki-67 entre 3 e 20) pela OMS (58,59).

HAS (Haute Autorité de Santé), França

Avaliou a octreotida LAR em julho de 2016 para pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreático funcionante e a comissão considerou que este tratamento é importante e apresenta um benefício real no tratamento destes pacientes, emitindo um parecer favorável à manutenção deste medicamento na lista de reembolsáveis (60).

Agency for Care Effectiveness (ACE), Singapura

Em um documento de fevereiro de 2023, a agência avaliou quatro medicamentos (everolimus, lanreotida, sunitinib e a octreotida) para uso em tratamento de TNE avançados. Baseados nas evidências disponíveis, o comitê consultivo de medicamentos recomendou a partir de janeiro de 2022 que a octreotida LAR de 20 e 30 mg estivesse na lista de medicamentos padrão do país para o tratamento dos TNE, por haver uma lacuna terapêutica na lista de medicamentos subvencionados do Ministério da Saúde, além de ser clinicamente favorável e custo-efetiva (61).

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), Portugal

No formulário nacional de medicamentos da comissão nacional de farmácia e terapêutica do governo de Portugal (INFARMED) considera a utilização da octreotida no âmbito do tratamento de doentes com sintomas associados a SC e TNE, devendo ser prescrito por um médico endocrinologista (62).

Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC), Nova Zelândia

Em março de 2020 o PHARMAC declinou a aplicação do fundo público para o tratamento com octreotida LAR de pacientes com TNE metastático ou irressecável (63).

Não foi encontrado nenhum posicionamento em relação à incorporação da tecnologia nas seguintes agências e institutos de ATS:

Scottish Medicines Consortium (SMC)

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Instituto de Efectividad Clínica Y Sanitaria (IECS)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido

10.2 LANREOTIDA LP

Em relação ao acetato de lanreotida LP foram pesquisadas as agências e institutos elencados abaixo:

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido

Em janeiro de 2016 o NICE avaliou o tratamento de pacientes adultos com tumor gastroenteropancreático metastático irressecável (localmente avançado ou metastático) sem progressão da doença grau 1 (índice Ki-67 ≤ 2) ou grau 2 (índice Ki-67 entre 3 e 20) pela OMS com lanreotida LP, sendo descontinuada a avaliação em setembro de 2022 (64).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH, Canadá

O CADTH realizou uma revisão do acetato de lanreotida LP para o tratamento do TNE em agosto de 2017 e concluiu que os estudos sugerem que o medicamento apresenta efeito antiproliferativo e é efetivo para controlar os sintomas relacionados a SC, com um perfil de segurança favorável. (65).

Departamento de Avaliação de Tecnologias Sanitárias e Saúde Baseada em Evidência, Chile

Avaliou o uso da lanreotida LP para tratamento de TNE gastroenteropancreáticos metastáticos, bem diferenciados e funcionais. Após análise das evidências, foi emitida uma recomendação favorável de uso da medicação com a observação de que se necessitava de pessoal capacitado para a administração do medicamento, além de chamar atenção para a logística de armazenamento e abastecimento no país (57).

Agency for Care Effectiveness (ACE), Singapura

Em um documento publicado em 2022 e atualizado em fevereiro de 2023, a agência avaliou quatro medicamentos (everolimus, lanreotida, sunitinib e a octreotida) para uso em tratamento de TNE avançados. Baseados nas evidências disponíveis, o Comitê consultivo de Medicamentos recomendou que a lanreotida LP de 60 mg, 90 mg e 120 mg estivesse no fundo de assistência medicamentosa a partir de abril de 2023 para os pacientes com TNE de origem gastroenteropancreático ou para redução dos sintomas relacionados a SC, tendo em vista uma proposta revisada de preço da tecnologia pelo fabricante (61).

Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC), Nova Zelândia

Em março de 2021 o PHARMAC ainda estava realizando a avaliação da aplicação do fundo público para o tratamento com acetato de lanreotida LP de pacientes com TNE não funcional, que foi iniciada em novembro de 2017 e ainda não foi finalizada (66).

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Austrália

Em março de 2019, o PBAC recomendou a lanreotida LP de 120 mg para o tratamento em monoterapia de TNE não funcional gastroenteropancreático em pacientes adultos que já haviam utilizados o tratamento previamente, em tumores irressecáveis (localmente avançado ou metastático) e grau 1 (índice Ki-67 ≤ 2) ou grau 2 (índice Ki-67 entre 3 e 20) pela OMS (67).

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. – INFARMED, Portugal

A Comissão nacional de farmácia considera a utilização da lanreotida LP no âmbito do tratamento de doentes com sintomas clínicos associados a SC, devendo ser prescrito por um médico endocrinologista (62).

Instituto de Efectividad Clínica Y Sanitaria (IECS), Argentina

Em julho de 2015 a mesa n°148 realizou uma avaliação rápida sobre a cobertura do uso da lanreotida LP para controle do TNE, que informou que seu uso não estava incorporado ao programa médico obrigatório e só é reembolsado pelo sistema único para o câncer de hipófise produtor de somatotrofina ou em pacientes com acromegalia quando a cirurgia ou radioterapia são consideradas inadequadas (68).

Não foi encontrado nenhum posicionamento em relação à incorporação da tecnologia relacionada ao tratamento de TNE gastroenteropancreáticos ou da SC nas seguintes agências e institutos de ATS:

Scottish Medicines Consortium (SMC)

11 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos acima de 18 anos com sintomas da síndrome carcinoide associados ao tumor neuroendócrino gastroenteropancreático funcional. As buscas foram realizadas em 15/03/2023, utilizando-se as seguintes estratégias:

- Cortellis™: "*neuroendocrine tumor*", *Launched; Phase 2 Clinical; Phase 3 Clinical; Pre-registration; Registered* (71).
- ClinicalTrials.gov: "*Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumour*" OR "*GEP-NETs*" | *Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Phase 2, 3, 4.* (72).

Essa busca foi complementada pela verificação de autorização para comercialização dos medicamentos selecionados nas agências: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (73), *European Medicines Agency* (EMA) (74) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (75). Sobre a possível avaliação pelas agências de ATS foram consultados os sítios eletrônicos do NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (76) e do CADTH (*Canada's Drug and Health Technology Agency*) (77).

Foram consideradas tecnologias em desenvolvimento em fases 2, 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials.gov, com indicações específicas de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP). No caso das tecnologias novas foram consideradas aquelas registradas em até 2 anos na Anvisa, ou seja, a partir de 2020, ou registro até 5 anos no FDA ou EMA, ou seja, a partir de 2017.

No quadro 14 são apresentadas as tecnologias identificadas, com seus mecanismos de ação, situação regulatória e de avaliação pelas agências de ATS. Foram identificados nove medicamentos potenciais, nas formas farmacêuticas intravenosa, subcutânea e oral, em sete esquemas terapêuticos diferentes. Para os esquemas terapêuticos com duas tecnologias associadas destacam-se: lutetium Lu-177-dotatate + olaparibe; regorafenib + avelumab; cabozantinibe + lanreotida (tratamento padrão) e durvalumabe + tremelimumabe. Os demais medicamentos com esquemas terapêuticos em monoterapia são: abemaciclibe, nivolumabe e foslinanib. Com exceção dos medicamentos lanreotida e o radiofármaco Lutetium (Lu 177) que já possuem registro para a indicação e estão sendo testados em associação com outros medicamentos, os demais não possuem registro sanitário nem avaliação de recomendação pelas agências de ATS.

Somente o esquema terapêutico com durvalumabe e tremelimumab tem o ensaio clínico completo, mas não foram identificados resultados publicados. Para as demais tecnologias os ensaios clínicos estão em andamento com previsão de finalização até 2026.

Quadro 14 - Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com sintomas da síndrome carcinoide associados ao tumor neuroendócrino gastroenteropancreático.

Princípio Ativo	Mecanismo de Ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação	Avaliação por agência de ATS
Durvalumabe (Imfinzi®) + Tremelimumab	Durvalumabe (anticorpo monoclonal inibidor de PD-L1) e Tremelimumabe (anticorpo monoclonal inibidor da proteína 4 do linfócito T citotóxico)	Intravenoso (ambos)	Fase 2 completo em 05/2022 (78)	Anvisa: sem registro (ambas) EMA: sem registro (ambas) FDA: sem registro (ambas)	NICE: não avaliado (ambos) CADTH: não avaliado (ambos)
Foslinanib (CVM-1118 ou TRX-818)	Pequena molécula que leva a apoptose celular	oral	Fase 2 em andamento com finalização prevista para 11/2023 (79)	Anvisa: sem registro EMA: sem registro FDA: sem registro	NICE: não avaliado CADTH: não avaliado
Cabozantinibe (Cabometyx®) + Lanreotida (Somatuline®)	Cabozantinibe (inibidor de tirosina quinase e Lanreotida (agonista do receptor de somatostatina)	Cabozantinibe oral e Lanreotida subcutâneo	Fase 2 em andamento com finalização prevista para 11/2023 (80)	Anvisa: Lanreotida registrado desde 2009 EMA: Lanreotida sem registro FDA: Lanreotida registrado desde 2007 Obs. Cabozantinibe não está registrada em nenhuma das agências para esta indicação.	NICE: Cabozantinibe (não avaliado) e Lanreotida (recomendação descontinuada) CADTH: Cabozantinibe (não avaliado) e Lanreotida (recomendação negativa)
Nivolumabe (Opdivo®)	Anticorpo monoclonal anti-PD-1	intravenoso	Fase 2 em andamento com finalização prevista para 12/2023 (81)	Anvisa: sem registro EMA: sem registro FDA: sem registro	NICE: não avaliado CADTH: não avaliado
Abemaciclibe (Verzenios®)	inibidor das quinases 4 e 6 dependentes da ciclina D (CDK4 e CDK6)	oral	Fase 2 em andamento com finalização prevista para 09/2024 (82)	Anvisa: sem registro EMA: sem registro FDA: sem registro	NICE: não avaliado CADTH: não avaliado
Regorafenib (Stivarga®) + Avelumab (Bavencio®)	Regorafenib (Inibidor do receptor de tirosina quinase) e Avelumabe (anticorpo monoclonal inibidor de PD-L1)	Regorafenib oral e Avelumab intravenoso	Fase 1/2 em andamento com finalização prevista para 12/2025 (83)	Anvisa: sem registro EMA: sem registro FDA: sem registro	NICE: não avaliado CADTH: não avaliado

Princípio Ativo	Mecanismo de Ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação	Avaliação por agência de ATS
Lutetium Lu-177- dotatate (Lutathera®) + Olaparibe	inibidor das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase humanas (PARP-1, PARP-2 e PARP-3)	Lu-177-DOTATATE intravenoso e olaparibe oral	Fase 1/2 em andamento com finalização prevista para 01/2026 (84)	<p>Anvisa: Lu-177 (octreotato tetraxetana) registrada para TNE-GEP</p> <p>EMA: lutetium (Lu 177) oxodotretotide registrada para TNE-GEP</p> <p>FDA: Lutetium (Lu 177) dotatate para TNE-GEP</p> <p>Obs. Olaparibe não está registrada em nenhuma das agências para esta indicação.</p>	<p>NICE: Lutetium (177Lu) oxodotretotide recomendado^a</p> <p>CADTH: Lu-177-DOTATATE recomendado com condições^b</p> <p>Obs. Olaparibe não está recomendado em nenhuma das agências para esta indicação.</p>

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br; www.fda.gov; https://www.nice.org.uk e https://www.cadth.ca. Atualizado em abril de 2023.

Legenda: NICE – National Institute for Health and Care Excellence; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration. TNE-GEP – tumor neuroendócrino gastroenteropancreático

a. com acordo comercial; b. custo-efetividade melhorado a um nível aceitável e viabilidade (impacto orçamentário) aceitável; c. Em associação com avelumab.

12 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os TNE gastroenteropancreático funcionantes, apresentam como sintomas mais frequentes a diarreia e o rubor (4,15). O tratamento para o controle dos sintomas com os análogos da somatostatina (octreotida ou lanreotida) são considerados terapia de primeira linha (27). A octreotida LAR comparado ao placebo apresentou HR de 0,34 (IC95%: 0,20-0,59, p=0,000017) para sobrevida livre de progressão e de 0,81 (IC95%: 0,30-2,18, p=0,77) para sobrevida global (39). Já a lanreotida LP comparado ao placebo, o HR para sobrevida livre de progressão foi de 0,47 (IC 95% 0,30-0,73) (40). Em relação aos sintomas o placebo apresentou redução parcial ou completa da diarreia em 12% e a lanreotida LP e a octreotida LAR em 65% dos pacientes (8). A certeza global do corpo da evidência avaliada pela ferramenta GRADE foi considerada muito baixa para todos estes desfechos.

A lanreotida LP possui um ICER de R\$565.280,70/QALY. Já a octreotida LAR em relação a lanreotida LP, possui um ICER de R\$2.701.997,43/QALY. O resultado evidencia que o investimento na lanreotida LP é considerado mais eficiente. A octreotida LAR em relação ao cuidado padrão possui um ICER de R\$1.205.776,06.

O IO em relação a octreotida LAR foi estimado nos primeiros cinco anos em cerca de 180 milhões de reais, podendo chegar a R\$ 343.061.714,80 se desconsiderar a taxa de abandono ao tratamento por progressão da doença. Já para a lanreotida LP o IO foi estimado em cinco anos em cerca de 92 milhões de reais, chegando a R\$ 133.887.264,40 se desconsiderar a taxa de abandono.

13 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A chamada pública de número 14/2023 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 17/04/2023 a 27/04/2023. Uma pessoa se inscreveu, mas não deu continuidade ao processo preparatório.

14 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 123ª Reunião ordinária, no dia 04 de outubro de 2023, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da lanreotida LP e da octreotida LAR para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais.

Justificou-se essa recomendação com base na insegurança relacionada ao impacto orçamentário destas terapias a longo prazo, esta recomendação será reavaliada após a consulta pública, quando também será apresentado ao plenário da Conitec o modelo econômico e o impacto orçamentário com os ajustes sugeridos pelo plenário da CONITEC. Foi solicitado que o custo do procedimento referente a quimioterapia do tratamento do tumor neuroendócrino ocorra apenas no braço tratamento padrão, já que a especialista informou sobre os análogos da somatostatina podem ser utilizados no lugar do quimioterápico, com objetivo de reduzir o crescimento tumoral nesses pacientes e foi evidenciado que em 50% das Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APACs) referente a quimioterapia do tumor neuroendócrino avançado, consta lanreotida LP ou octreotida LAR. Outra modificação sugerida foi referente ao aumento do horizonte temporal do modelo econômico, já que o custo do medicamento, assim como seus benefícios permanecem por toda a vida do paciente. Também foi sugerido o envio de um ofício as empresas fornecedoras dos medicamentos, para avaliar possível redução do preço das medicações, já que foi evidenciado, que com uma redução de aproximadamente 28% no preço da lanreotida LP, ela é considerada custo-efetiva, considerando o limiar de custo-efetividade estabelecido para doenças raras de R\$120.000,00.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

15 CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 63 foi realizada entre os dias 26/12/2023 e 15/01/2024. Foram recebidas 47 contribuições, sendo oito pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 39 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 é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do

participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. 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 (<http://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

15.1 CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO

A Consulta Pública nº 63, realizada entre os dias 26 de dezembro de 2023 e 15 de janeiro de 2024, recebeu o total de 39 contribuições de experiência ou opinião, as quais foram submetidas à análise de conteúdo temática. Todas as contribuições continham manifestações contrárias à recomendação preliminar da Conitec, portanto, favoráveis à incorporação das tecnologias avaliadas. Sobre os seus efeitos positivos, foram mencionados o controle dos sintomas e da doença, bem como a eficácia, a segurança e o incremento tanto da sobrevida quanto da qualidade de vida. Quanto aos efeitos negativos e dificuldades, destacaram-se as questões de acesso ao medicamento e a ocorrência de eventos adversos. De todo modo, a menção à ausência de efeitos negativos foi expressiva.

Método de análise dos dados qualitativos

Na análise de dados qualitativos de contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública (CP) nº 63/2023, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *Software* de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

Análise

A maior parte das contribuições na consulta pública foi enviada por homens cisgênero (27,2%; n=28), pessoas identificadas como brancas (76,9%; n=30), com idade entre 25 e 39 anos (51,3%; n=20) – em que pese a significativa participação de pessoas com idade de 40 e 59 anos (43,6%; n=17) – e da região Sudeste (59%; n=23). Além disso, os profissionais de saúde foram o segmento de participantes que mais enviou contribuições (64,1%; n=15,4%).

Quanto à experiência com as tecnologias avaliadas, 29 pessoas (74,4%) responderam já terem tido experiência com elas: 26 (66,7%) como profissionais de saúde e três (7,7%) enquanto cuidadores ou responsáveis. Por outro lado, a experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para essa condição de saúde foi referida por 17 participantes: um paciente (2,6%), dois cuidadores ou responsáveis (5,1%) e 14 (35,9%) profissionais de saúde.

Tabela 14 - Caracterização sociodemográfica dos participantes da Consulta Pública nº 63/2023 – formulário de experiência ou opinião.

Variáveis	n	%
Sexo		
Homem cisgênero	28	27,2
Mulher cisgênero	11	71,8
Não-binária	0	0
Outro	0	0
Cor ou Etnia		
Amarelo	3	7,7
Branco	30	76,9
Indígena	0	0
Pardo	6	15,4
Preto	0	0
Faixa etária		
Menor 18	0	0
18 a 24	0	0
25 a 39	20	51,3
40 a 59	17	43,6
60 ou mais	2	5,1
Região		
Centro-Oeste	2	5,1
Nordeste	2	5,1
Norte	1	2,6
Sudeste	23	59
Sul	11	28,2
Contribuição por segmento		
Paciente	2	5,1
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	6	15,4
Profissional de saúde	25	64,1
Interessado no tema	3	7,7
Organização da sociedade civil	2	5,1
Empresa	1	2,6
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	39	100
Não acho que deve ser incorporado no SUS	0	0
Não tenho opinião formada	0	0

Fonte: Consulta Pública nº 63/2023, Conitec.

Todos os participantes manifestaram-se favoravelmente à incorporação da tecnologia avaliada. Foram mencionados, principalmente, os seguintes aspectos: aumento da sobrevida e da qualidade de vida, a possibilidade de controle de sintomas e da progressão da doença. Os medicamentos em questão foram ainda considerados eficazes e seguros – no sentido de que apresentam baixa toxicidade e são bem tolerados pelos pacientes. Questões relacionadas ao acesso também foram citadas, sobretudo, a necessidade de obtê-los por via judicial, o seu alto custo e o fato de que este tratamento já é oferecido pela rede privada.

Afora isso, foram destacados a menção ao acetato de octreotida enquanto medicamento disponível no SUS para o tratamento da acromegalia; assim como o reconhecimento do uso do acetato de octreotida e do acetato de lanreotida

como medicamentos de primeira linha para a condição em análise e como um tratamento consolidado por profissionais e sociedades médicas, inclusive internacionalmente. Os respondentes ainda citam a ausência de opções terapêuticas para essa condição de saúde no SUS. No Quadro 15, são apresentados alguns trechos ilustrativos.

Quadro 15 - Aspectos relativos ao posicionamento favorável à incorporação do acetato de lanreotida e acetato de octreotida de liberação prolongada para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais.

Categorias		Trechos ilustrativos
Aumento de Sobrevida		<p>“A incorporação de tratamento para o câncer no sus, transforma possibilidade uma maior chance de vida para todos” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p> <p>“Associado a ganho de sobrevida em estudos populacionais americanos (...)” (Profissional de saúde)</p> <p>“Os análogos de somatostatina estão associados a aumento de sobrevida em pacientes com tumores neuroendócrinos metastáticos (...)” (Profissional de saúde)</p>
Aumento/melhora da qualidade de vida		<p>“(…) além de garantir uma melhora do quadro clínico do paciente, as tecnologias também asseguram sua qualidade de vida.” (Organização da sociedade civil)</p> <p>“Medicamento essencial para controle de sintomas e melhora da qualidade de vida” (Profissional de saúde)</p>
Eficácia	Controle dos sintomas	<p>“(…) Os análogos da somatostatina (lanreotida e octreotida) controlam os sintomas da síndrome carcinoide e da maioria das síndromes hormonais relacionadas aos tumores neuroendócrinos” (Profissional de saúde)</p> <p>“(…)Os pacientes com TNE que apresentam síndrome carcinóide (SC) têm grande impacto na sua qualidade de vida pelos importantes sintomas associados como diarreia e dor abdominal. Os análogos da somatostatina de primeira geração (octreotida LAR e lanreotide autogel) já se mostraram efetivos em controlar esses sintomas, em estudos prospectivos randomizados com comparação à grupo placebo (...)” (Organização da sociedade civil)</p>
	Controle da doença	<p>“O uso de analogos de somatostatina (como lanreotide e octreotide) tem papel fundamental nos tumores neuroendócrinos funcionantes já que garantem não apenas melhor controle de sintomas como da doença em si. Há evidência robusta na literatura para tal indicação como os estudos PROMID e CLARINET.” (Profissional de saúde)</p>
Segurança	Boa tolerância	“(…) Extremamente bem tolerado, toxicidade mínima” (Profissional de saúde)
	Baixa toxicidade	

Categorias		Trechos ilustrativos
Tratamento de primeira linha para a condição de saúde		<p>“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%.” (Profissional de saúde)</p> <p>“(…) São consideradas drogas de primeira linha para tratamento da SC por diversas sociedades médicas (…)” (Organização da sociedade civil)</p>
Recomendações internacionais		<p>“(…) Ainda, diretrizes nacionais e internacionais recomendam as tecnologias em análise para pacientes com TNE funcionantes.(…)” (Organização da sociedade civil)</p> <p>“Os análogos da somatostatina são o tratamento de escolha para o paciente com tumor neuroendócrino, faz parte de todos os guidelines nacionais e estrangeiros (…)” (Profissional de saúde)</p>
Ausência de opções terapêuticas no SUS		<p>“(…) Esses pacientes, no SUS, são carentes de tratamento (…)” (Profissional de saúde)</p> <p>“Hoje não existe nenhuma opção de tratamento eficaz para o paciente disponível no SUS. (…)” (Interessado no tema)</p>
Acesso	Via judicial	<p>“Tenho experiência clínica com pacientes no serviço público e no privado em uso dos medicamentos lanreotida ou octreotida para tumores neuroendócrinos, que precisaram judicializar um dos medicamentos, trilhando um caminho difícil e demorado para obter êxito no pleito. Em uso do medicamento, encontram-se controlados e com boa qualidade de vida.” (Profissional de saúde)</p>
	Alto custo do medicamento	<p>“A incorporação desta medicação a grade dos medicamentos distribuídos pelo SUS ajudará muito no tratamento dos pacientes oncológicos, pois o custo não é acessível para grande parte da população brasileira que precisa.” (Profissional de saúde)</p>
	Acesso nas redes pública e privada	<p>“Na rede privada, os medicamentos já são utilizados há décadas. Assim, entendemos que a incorporação no SUS do acetato de lanreotida e do acetato de octreotida é importante e urgente.” (Organização da sociedade civil)</p>

Fonte: CP nº 63/2023, Conitec.

No que diz respeito à experiência com as tecnologias em avaliação, foram reiterados alguns aspectos positivos, quais sejam: o incremento da qualidade de vida e da sobrevida, a eficácia/efetividade no controle tanto da progressão da doença quanto dos sintomas, assim como a segurança ligada ao seu uso. Para além disso, a comodidade do uso também

foi digna de nota, sendo tão recorrente quanto as menções ao controle da condição clínica e dos sintomas. Enquanto a primeira recebeu 11 menções, as duas subsequentes tiveram 12 e 11 citações a elas referentes, respectivamente.

Quadro 16 - Aspectos relativos aos efeitos positivos e facilidades das tecnologias avaliadas.

Categorias		Trechos ilustrativos
Aumento de sobrevida		<p>“Melhora sobrevida” (Profissional de saúde)</p> <p>“(…) aumento da sobrevida livre de progressão.” (Profissional de saúde)</p>
Aumento/melhora da qualidade de vida		<p>“E melhora de qualidade de vida para doentes portadores de tumores neuroendócrinos.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Ganho de sobrevida com qualidade de vida” (Profissional de saúde)</p>
Eficácia/efetividade	Controle dos sintomas	<p>“Melhora/amenização dos sintomas associados como diarreia, dor abdominal, hiporexia, pletora, taquicardia, dispneia e sibilância.(…)” (Profissional de saúde)</p> <p>“Os análogos da somatostatina (lanreotida e octreotida) controlam os sintomas da síndrome carcinoide e da maioria das síndromes hormonais relacionadas aos tumores neuroendócrinos (…)” (Profissional de saúde)</p>
	Controle da doença	<p>“Excelente. A medicação traz controle duradouro da doença (…)” (Profissional de saúde)</p> <p>“Pacientes com a doença controlada e sem recidivas” (Interessado no tema)</p>
Segurança	Boa tolerância	“Extremamente bem toleradas e que não tem substitutos” (Profissional de saúde)
	Baixa toxicidade	“Fácil aplicação, posologia, mínima toxicidade, controle de doença e de sintomas.” (Profissional de saúde)
	Poucos Eventos Adversos (EA)	“(…) praticamente sem efeitos adversos.” (Profissional de saúde)
	Fácil manejo de EA	“Quando ocorrem: constipação, hiporexia, emagrecimento, cefaléia, mas são sintomas facilmente manejados. Vale salientar que quando bem indicados não causam efeitos adversos importantes.” (Profissional de saúde)
Comodidade de uso		<p>“É uma medicação injetável com liberação lenta e de fácil manuseio da seringa a cada 28 dias.” (Profissional de saúde)</p> <p>“(…)Possologia mensal facilita a adesão.” (Profissional de saúde)</p>

Fonte: CP nº 63/2023, Conitec.

Quanto aos aspectos negativos do uso das tecnologias, destacaram-se os eventos adversos e a problemática do acesso. Mais especificamente, foram abordados a indisponibilidade dos medicamentos no SUS – “A maior dificuldade hoje no cenário SUS é a não disponibilização de tais medicamentos” [Profissional de saúde] – e o custo desses insumos terapêuticos, como colocado por um profissional de saúde: “Custo alto do tratamento”.

De todo modo, cabe ressaltar que houve um quantitativo significativo de respondentes (17 menções) que afirmou não haver quaisquer efeitos negativos ou dificuldades na experiência com as tecnologias avaliadas.

Com relação às outras tecnologias mencionadas pelos participantes, destacaram-se alguns medicamentos – mais especificamente, quimioterapia, everolimo, lutécio, interferon, sunitinibe, cabozantinibe e pasireotida –, como se pode verificar na Figura 13.

Figura 13 - Frequência de outros medicamentos citados pelos participantes.



Fonte: CP nº 63/2023, Conitec.

Além disso, foram também mencionados procedimentos (ainda que em menor escala), a saber: exame de pet com gálio 68, quimioembolização intra-arterial hepática, embolização intra-arterial hepática e cirurgia para doença metastática.

No que concerne à experiência com outras tecnologias, foram elencados como efeitos positivos a sua eficácia/efetividade no controle da doença e dos sintomas, a precisão diagnóstica e a possibilidade de utilizá-los como medicamentos de segunda linha, isto é, em caso de falha terapêutica do acetato de octreotida e do acetato de lanreotida (Quadro 17).

Entre os efeitos negativos e dificuldades relacionados pelos participantes ao uso de outras tecnologias para a condição clínica em foco, figuraram as menores efetividade, qualidade de vida, comodidade de uso e segurança, assim como a indisponibilidade desses recursos no SUS e a não indicação para todos os pacientes (Quadro 17).

Quadro 17 - Efeitos positivos e negativos de outras tecnologias mencionados pelos participantes.

Categorias			Tecnologias	Excertos
Efeitos positivos e facilidades	Eficácia/efetividade	Controle da doença	Lutécio	“(…) extremamente importante, resultados muito eficazes, capaz de dar anos sem sintomas aos pacientes e sem progressão de doença (…)” (Profissional de saúde)
			Quimioterapia	“Remissão do câncer de pâncreas” (Paciente)
		Controle dos sintomas	Interferon	“(…) excelente controle da síndrome carcinoide (…)” (Profissional de saúde)
	Segunda linha terapêutica		Sunitinibe, cabozantinibe, lenvatinibe e everolimo	“São boas opções terapêuticas porém de segunda linhas (após falha com análogo de somatostatina)” (Profissional de saúde)
	Precisão diagnóstica		Exame de pet com gálio 68	“Melhor identificação da doença no corpo” (Familiar, amigo ou cuidador)
Efeitos negativos e dificuldades	Menor efetividade		quimioembolização intra-arterial hepática, embolização intra-arterial hepática, cirurgia para doença metastática, quimioterapia, everolimo, lutécio, interferon, sunitinibe, cabozantinibe e pasireotida	“Nenhuma das terapias acima, embora sendo passíveis de serem utilizadas em combinação com os análogos de somatostatina, apresenta a eficácia de controle de sintomas hormonais e benefício de qualidade de vida e sobrevida que os análogos trazem.” (Profissional de saúde)
	Menor qualidade de vida			
	Menor comodidade de uso		Quimioterapia	“Maioria é endovenoso com maior exposição e tempo de tratamento.” (Profissional de saúde)
	Menor segurança	Maior toxicidade	Quimioterapia	“Grande toxicidade, sem redução da neoplasia” (Profissional de saúde)
			Interferon	“(…) tóxico, porém eficaz” (Profissional de saúde)
	Menor tolerância	Sunitinibe, cabozantinibe, lenvatinibe e everolimo	“Maior toxicidade e menor tolerância” (Profissional de saúde)	

Categorias		Tecnologias	Excertos
	Eventos adversos	Everolimo e lutécio	“Muito mais eventos adversos graves” (Profissional de saúde)
	Indisponibilidade no SUS	Lutécio	“Lutécio, (...) infelizmente não disponível no SUS” (Profissional de saúde)
		Everolimo	“Everolimo, sem acesso no SUS” (Profissional de saúde)
		Interferon	“interferon, excelente controle da síndrome carcinoide, tóxico, porém eficaz, infelizmente a Fiocruz encerrou sua produção e não temos mais como adquirir a medicação.” (Profissional de saúde)
Não indicação para todos os pacientes	Embolização hepática	“(…) Embolização hepática, disponível no SUS, mas infelizmente não está indicada para todos os pacientes” (Profissional de saúde)	

Fonte: CP nº 63/2023, Conitec.

Diante do exposto, foi possível perceber que os participantes da Consulta Pública nº 63/2023 defenderam a incorporação do acetato de lanreotida e do acetato de octreotida para o tratamento de tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais e suas contribuições apontam para elementos como a eficácia/efetividade desses medicamentos – seja para o controle da progressão da doença, seja para o controle dos sintomas –, os ganhos em termos de sobrevivência e qualidade de vida e a comodidade do uso. Nessa mesma linha, reforçam que esse tratamento é consolidado em diretrizes internacionais e recomendado por diversas sociedades médicas.

Soma-se a isso a percepção por parte dos respondentes de que outras tecnologias atualmente utilizadas não teriam o mesmo desempenho em relação àqueles mesmos fatores citados acima – muito embora seja reconhecida a pertinência do seu uso em caso de falha terapêutica das tecnologias avaliadas.

15.2 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS

Das oito contribuições de cunho técnico-científico recebidas, todas consideram que a tecnologia deva ser incorporada no SUS.

15.2.1 PERFIL DOS PARTICIPANTES

Metade das contribuições técnico-científicas foi de pessoas físicas (n = 4, 50%), sendo estas representadas por profissionais de saúde (n = 4, 100%). Mais informações sobre o perfil dos participantes podem ser observadas na Tabela a seguir.

Tabela 15 - Características das contribuições técnico-científicas da consulta pública n° 63

Características	Número absoluto (%)
Pessoa Física	4 (50)
Profissional de Saúde	4 (50)
Pessoa Jurídica	4 (50)
Empresa fabricante das tecnologias avaliadas	2 (25)
Secretária Estadual de Saúde	1 (12,5)
Sociedade médica	1 (12,5)
Sexo	
Homem Cisgênero*	2 (25)
Mulher Cisgênero*	6 (75)
Cor ou Etnia	
Amarelo	1 (12,5)
Branco	4 (50)
Pardo	2 (25)
Preto	1 (12,5)
Faixa etária	
18 a 24 anos	1 (12,5)
25 a 39 anos	3 (37,5)
40 a 59 anos	4 (50)
Regiões brasileiras	
Norte	1 (12,5)
Nordeste	1 (12,5)
Sul	5 (62,5)
Sudeste	1 (12,5)

Fonte: CP n° 63/2023, Conitec.

Legenda: *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer

Com relação às características sociodemográficas dos participantes, a maioria era de cor branca (n=4, 50%), possuía entre 40 e 59 anos de idade (n=4, 50%), e eram da região Sul do Brasil (n=5, 62,5%). Além disso, os participantes ficaram sabendo da consulta pública por meio do endereço eletrônico da CONITEC (n=5, 62,5%) ou por amigos, colegas ou profissionais de trabalho (n=3, 38%).

15.2.2 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Das oito contribuições, todas apresentaram informação e foram consideradas. As contribuições foram relacionadas principalmente a ausência de tratamento específico disponível para a síndrome carcinoide no SUS. Alguns exemplos de contribuições são apresentados abaixo:

“...não existem medicamentos incorporados no SUS para o tratamento de pacientes com TNE gastroenteropancreático avançado ou metastático. Ainda é possível observar a existência de pacientes em tratamento com quimioterápicos, como a capecitabina e

cisplatina. No entanto, sabe-se que diretrizes de tratamento como a SBOC destacam que para o TNE bem diferenciados do trato gastrointestinal, não há resultados eficazes de tratamento com a quimioterapia, sendo seu uso reservado apenas para pacientes com várias linhas de tratamento prévias ou na indisponibilidade de medicamentos mais eficazes...” - Empresa fabricante da lanreotida, Beaufor Ipsen Ltda.

A empresa Beaufor Ipsen ainda destacou os estudos PRESTO (69) e PRESTO II (70) sobre a preferência do profissional de saúde responsável por administrar a medicação e do paciente, respectivamente. Em relação ao profissional de saúde destacou a frequência de entupimento da seringa é maior com a octreotida LAR quando comparada a lanreotida, levando a necessidade de substituição da agulha ou remarcação da aplicação do medicamento. Já o estudo PRESTO II evidenciou vantagem da lanreotida por tempo menor de dor no local da injeção e menor ocorrência de problemas técnicos, destacando inclusive que a lanreotida poderia ser auto-administrada, o que poderia justificar a uma maior ansiedade nestes pacientes (69,70).

Dois profissionais de saúde destacaram a dificuldade de tratar os pacientes com síndrome carcinoide:

“...Recebemos mensalmente vários pacientes com esse diagnóstico e não conseguimos ofertar o tratamento ideal. A única opção que temos é tentar acesso à medicação por vias judiciais. Dessa forma, é imprescindível que tal medicação seja amplamente disponível no sistema público.”- Profissional de saúde.

“...Tenho experiência em tratamento de tumores neuroendócrinos com síndrome carcinóide e esta situação incorre em grande dificuldade no manejo do paciente, sendo necessário o tratamento com análogo de somatostatina que, devido à não disponibilidade no SUS, causa agravamento da doença com internações frequentes e grande perda na qualidade de vida além de morte mais precoce por cardiopatia, desnutrição e complicações metabólicas. São feitas tentativas de obtenção da medicação por via judicial e em muitos casos não se consegue.” - Profissional de saúde.

15.2.3 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Apenas seis contribuições apresentaram opinião sobre as evidências clínicas, já que as demais não apresentaram contribuições em relação a esse aspecto. Alguns mencionaram os dados de eficácia já apresentados neste relatório. Abaixo seguem alguns exemplos.

“... A SBOC se posiciona a favor da incorporação de análogos de somatostatina (AS) lanreotida e octreotida para pacientes com TNE funcionais irresssecáveis. Os AS são recomendados por inúmeras sociedades internacionais e pela SBOC por seu inequívoco benefício aos pacientes com esses tumores. Os AS melhoram significativamente os sintomas (muitas vezes incapacitantes), previnem várias complicações das síndromes hormonais, controlam o crescimento dos TNE e são muito bem tolerados e seguros. Em

dois estudos multicêntricos com pacientes latino-americanos com TNE e síndrome carcinoide liderados por investigadores brasileiros foi demonstrado que menor acesso ao AS pelos pacientes da rede de saúde pública foi associada a uma frequência quatro vezes maior de cardiopatia carcinoide (e maior mortalidade) e que a presença da cardiopatia levou a maior utilização de recursos de saúde ... A melhora clínica, com resolução completa ou quase completa de sintomas causados pelos TNE funcionais ocorre em mais de 80% dos pacientes tratados com AS...” - Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

A Empresa fabricante da lanreotida, Beaufor Ipsen Ltda. ressaltou a heterogeneidade entre os pacientes participantes dos ensaios clínicos que avaliaram a lanreotida ou a octreotida, o que pode limitar conclusões de superioridade ou inferioridade entre as tecnologias e a elaboração do modelo econômico. Para minimizar esta limitação da literatura, foi utilizada a análise de sensibilidade e os intervalos de confiança apresentados pelas metanálises e foi feita uma nova avaliação econômica com um cenário alternativo, onde foi considerada a mesma efetividade para ambas as tecnologias, descrita a seguir.

Um profissional de saúde destacou a eficácia do tratamento e que não existem atualmente outras opções disponíveis no SUS.

15.2.4 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Apenas sete participações apresentavam contribuições e se referiam principalmente à custo-efetividade, economia com futuras hospitalizações e complicações da síndrome carcinoide (principalmente a cardiopatia), custos referentes a judicialização do tratamento e os custos com o absenteísmo em pacientes mais jovens.

A Empresa fabricante da octreotida LAR, Novartis Biociências SA, enviou uma contribuição solicitando correção do preço do tratamento mensal com octreotida LAR, sugerindo que o custo deveria ser de acordo com a média ponderada de utilização de diferentes apresentações da octreotida LAR, que de acordo com dados internos informados pela empresa da solicitação de octreotida LAR pelo Sistema Público a distribuição do consumo da octreotida LAR em 2023 foi de 15,8% para a posologia de 10 mg, 26,6% para 20 mg e 57,6% para 30 mg. Além disso, informou sobre um acordo vigente para compra centralizada para o tratamento da acromegalia e o custo médio do tratamento seria de R\$ 3.063,29, valor inferior ao utilizado no modelo econômico de R\$ 6.008,25.

Resposta dos pareceristas:

Os pareceristas optaram por usar no modelo econômico a apresentação da octreotida LAR 30 mg, pois está é a apresentação utilizada no ECR de Rinke e colaboradores (39,43) também recomendada pelas diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, assim como pela diretriz sobre a Síndrome Carcinoide da Sociedade Europeia de tumor neuroendócrino (European Neuroendocrine Tumor Society) de 2022, que recomenda apenas a redução da dose da octreotida LAR para 20 mg apenas nos pacientes intolerantes a posologia de 30 mg, porém foi considerado o valor sugerido pela Novartis em um dos cenários avaliados na avaliação econômica e no impacto orçamentário.

A Empresa fabricante da lanreotida, Beaufor Ipsen Ltda. considerou que para maximizar os benefícios dentro de um orçamento restrito, a incorporação da lanreotida ao invés da octreotida pode ser vantajosa, uma vez que o custo de tratamento com a lanreotida autogel é inferior ao da octreotida LAR.

Já um profissional de saúde destacou:

“...os gastos do serviço público com a judicialização do tratamento e internações devido sintomas relacionados à doença superam o custo do tratamento.”

15.2.5 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Apenas seis contribuições foram consideradas, já que as demais não apresentaram contribuições em relação a este aspecto.

Um profissional de saúde destacou:

“...Tendo em vista ser um Tumor que não é tão incidente. O acesso a essa medicação não trará grande impacto orçamentário...”

A empresa fabricante da octreotida LAR, Novartis Biociências SA, sugeriu que o Ministério da Saúde considere realizar a compra para o tratamento do TNE através do contrato centralizado vigente com a Novartis, que estimou um custo médio mensal do tratamento de R\$ 3.063,29 para o cálculo de impacto econômico. Este valor foi calculado de acordo dose média e o valor dos contratos de compra centralizadas vigentes de Octreotida LAR nos valores de R\$ 3.444,05 (dose de 30mg) e R\$ 2.628,05 (dose de 20mg) para a indicação de acromegalia, já para a dose de 10mg poderia ser utilizado o valor de APAC de R\$ 2.409,26, referente ao procedimento no SIGTAP 06.04.29.001-2 – OCTREOTIDA LAR 10 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA).

Resposta dos pareceristas: Realizada nova consulta ao Banco de Preços em Saúde e a média ponderada das compras realizadas na modalidade pregão na base de dados SIASG foi de R\$ 6.595,86 para a posologia de 30 mg, valor superior ao evidenciado na consulta anterior, conforme tabela abaixo.

Tabela 16 - Compras realizadas na base de dados SIASG.

Octreotida LAR	Nº de compras realizadas na modalidade pregão	Média ponderada (R\$)	Limite inferior (R\$)	Limite superior (R\$)
10 mg	11	3.106,14	2.801,11	3.280,09
20 mg	16	4.821,61	3.812,04*	5.045,93
30 mg	19	6.595,86	5.146,02*	7.100,00

Legenda: * Apresenta duas compras realizadas em 20 de setembro de 2022 na modalidade Inexibilidade de Licitação: uma compra de 11.972 unidades de 20 mg no valor de R\$ 2.628,05 e outra de 12.922 unidades no valor de R\$ 3.444,05. SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais. Consulta realizada em 01/02/2024 no Banco de Preço em Saúde.

Fonte: BPS - Banco de Preços em Saúde (saude.gov.br)

Desta forma, foi utilizado no modelo econômico elaborado pelos pareceristas o custo do medicamento de R\$ 6.008,25 e também após as sugestões do plenário e da consulta pública feito um modelo econômico utilizando um novo

cenário com o valor reajustado considerando a compra realizada de forma centralizada e utilização de diferentes posologias, conforme contribuição da Novartis.

15.2.6 CONTRIBUIÇÕES ALÉM DOS ASPECTOS CITADOS

Foram consideradas neste quesito cinco contribuições, que ressaltaram o custo relacionado a judicialização e o direito do cidadão de ter acesso ao tratamento fornecido pelo SUS.

15.2.7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA ATUALIZADA

Após apreciação inicial pelo plenário da Conitec foram sugeridas algumas adaptações na avaliação econômica. Foram revistos os dados de proporção de pacientes com sintomas de diarreia nas alternativas do modelo e os novos dados utilizados com suas respectivas fontes estão dispostos na tabela a seguir:

Tabela 17 - Percentual de pacientes com resposta clínica (diarreia)

Parâmetro	Tratamento	Medida pontual	Limite inferior	Limite superior	Fonte
percentual de pacientes com resposta clínica (diarreia) após a intervenção	placebo	0.116	0.083	0.157	Hofland, 2019
percentual de pacientes com resposta clínica (diarreia) após a intervenção	octreotida	0.647	0.626	0.673	Hofland, 2019
percentual de pacientes com resposta clínica (diarreia) após a intervenção	lanreotida	0.652	0.626	0.673	Hofland, 2019

Outro parâmetro fundamental na análise e com potencial de modificação dos resultados finais foi o horizonte temporal do modelo. Na nova versão o horizonte foi ampliado para toda a vida dos pacientes, considerando a idade inicial média dos pacientes de 62 anos de idade. A sobrevida global foi considerada a mesma para as intervenções e foi extraída do estudo de Rinke e colaboradores (2016)(43) como mostra o gráfico a seguir:

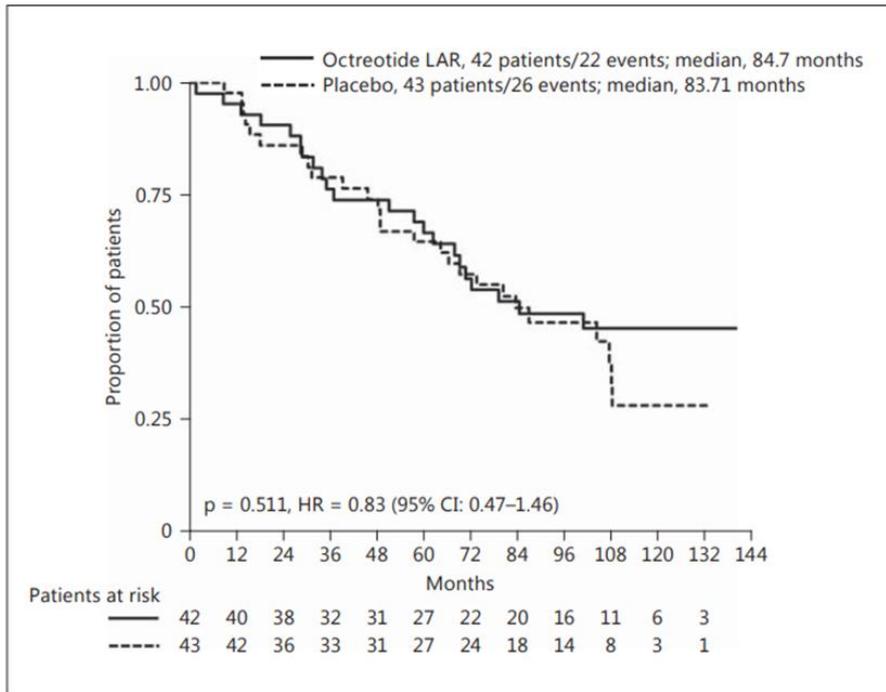
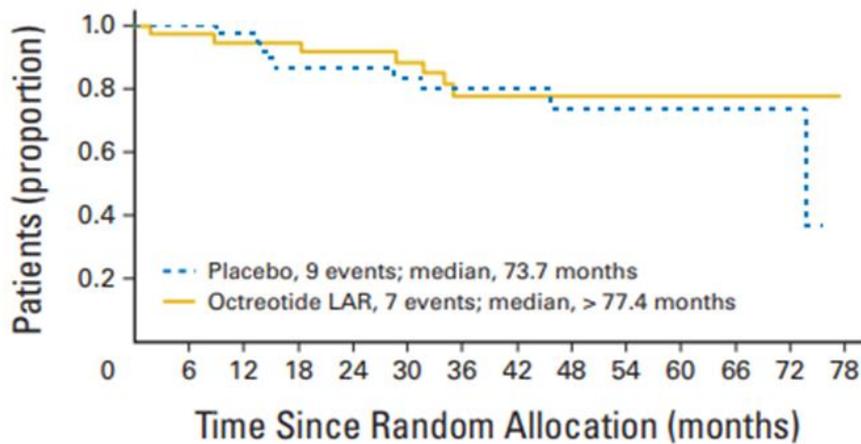


Figura 14 - Sobrevida global

Fonte: Extraído de Rinke e colaboradores, 2017

Quanto a sobrevida livre de progressão do estudo de Rinke e colaboradores (2009)(39) disposta a seguir na figura 14 e os Hazard Ratios do estudo de Pusceddu e colaboradores (45):

- Octreotida X placebo: NMA efeito randômico: HR 0,32 (IC 95% 0,18-0,54); p-score: 0,5951 (Pusceduu, 2021)(45)
- Lanreotida x octreotida: HR 1,46 (0,73-2,93) (Pusceddu, 2021)(45)



	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Placebo	43	41	39	29	27	25	19	14	11	8	6	4	2	0
Octreotide LAR	42	39	32	31	29	27	20	16	16	10	9	7	2	0

Log-rank test stratified by functional activity: $P = .77$, HR = 0.81 (95% CI, 0.30 to 2.18)

Figura 15 - Curva de sobrevida livre de progressão e sobrevida global

Legenda: Figura A referente a Curva de sobrevida livre de progressão (SLP) e figura B referente a curva de sobrevida global utilizada no braço placebo.

Figura extraída de Rinke et al., 2009 (39).

Foi desconsiderado o uso concomitante da quimioterapia com as intervenções Lanreotida LP e Octreotida LAR. A quimioterapia foi considerada apenas como uma alternativa terapêutica isolada. O seu custo extraído do SIGTAP foi ajustado pelo fator de 2,8 presente no documento Contas do SUS (54), com objetivo de estimar o gasto não apenas federal da intervenção. O mesmo foi feito com o custo da diarreia.

Na consulta pública considerando a contribuição da empresa Novartis em relação ao ajuste no custo médio da dose da Octreotida de R\$ 6.008,25 para R\$ 3.063,29, conforme descrito anteriormente, foi considerado como base para o cálculo de custo da alternativa a Octreotida LAR de 30mg, pois esta foi a apresentação utilizadas no estudo de Rinke e colaboradores (39,43). Mesmo assim foi construído um cenário com o novo custo médio de R\$3.063,29.

15.2.7.1 RESULTADOS

As modificações dos parâmetros alteraram as respostas finais do modelo e a alternativa que usou quimioterapia passou a ser dominada pela Lanreotida LP, conforme tabela 17. No cenário onde o custo médio da Octreotida LAR foi de R\$3.063,29, está também domina a quimioterapia, conforme tabela 18. Sendo assim o ICER é agora calculado tendo como base o tratamento com a Lanreotida LP. As tabelas abaixo ilustram os resultados do modelo.

Tabela 18 - Ranking de custo-efetividade após as modificações propostas na consulta pública

	Custo (R\$)	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	ICER
Lanreotida	153.922,34		3,25		
Sem medicamento	216.733,18	62.810,83	3,06	-0,190	DOMINADO
Octreotida	386.824,59	232.902,24	3,29	0,043	5.381.757,28

Tabela 19 - Ranking de custo-efetividade utilizando o custo da Octreotida de R\$3.063,29

	Custo (R\$)	Custo Incremental	Efetividade	Efetividade Incremental	ICER
Lanreotida	154.234,97		3,25		
Octreotida	203.657,26	49.422,29	3,29	0,04	1.231.677,79
Sem medicamento	217.519,21	13.861,95	3,06	-0,23	DOMINADO

Caso a efetividade da Octreotida LAR fosse considerada a mesma da Lanreotida LP, o primeiro seria dominado pelo segundo, já que a estratégia do usa da Lanreotida apresenta menor custo. Essa hipótese simularia o resultado de não superioridade entre os tratamentos proposta pela empresa Ipsen.

15.2.8 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ATUALIZADO

Após a consulta pública, o impacto orçamentário foi revisado considerando os custos da quimioterapia como comparador, sendo o custo da APAC multiplicado pelo fator de correção de 2,8, totalizando R\$ 2.975,42. Ainda, foram analisados dois cenários de preço em relação a octreotida LAR, R\$ 3.063,29 sugerido pelo demandante e o preço original, R\$ 6.008,25, mais condizente com os dados observados no BPS. Dessa maneira, o impacto orçamentário em cinco anos com o uso da octreotida LAR foi estimado em um valor negativo (economia) de R\$ 2.975.938,26 no menor preço e no impacto incremental em cinco anos de R\$ 37.662.150,42 no preço de R\$ 6.008,25, conforme tabela 20.

Tabela 20 - Impacto orçamentário da octreotida LAR em 5 anos

	Octreotida	Comparador	Incremental
Ano 1	R\$ 25.319.313,95	R\$ 18.542.509,48	R\$ 6.776.804,47
Ano 2	R\$ 27.457.841,06	R\$ 19.991.545,98	R\$ 7.466.295,07
Ano 3	R\$ 28.933.563,93	R\$ 21.162.933,37	R\$ 7.770.630,57
Ano 4	R\$ 30.241.998,23	R\$ 22.255.923,18	R\$ 7.986.075,05
Ano 5	R\$ 30.041.042,95	R\$ 22.378.697,69	R\$ 7.662.345,26
Total	R\$ 141.993.760,11	R\$ 104.331.609,70	R\$ 37.662.150,42

Legenda: Considerando o custo mensal do tratamento da octreotida LAR de R\$ 6.008,25.

Em relação a lanreotida LP, o impacto orçamentário em cinco anos foi estimado em um valor negativo (economia) de R\$ 11.328.643,48, conforme tabela 21.

Tabela 21 - Impacto orçamentário da lanreotida LP em 5 anos

	Lanreotida	Comparador	Incremental
Ano 1	R\$ 16.497.702,81	R\$ 18.542.509,48	-R\$ 2.044.806,67
Ano 2	R\$ 17.758.327,68	R\$ 19.991.545,98	-R\$ 2.233.218,31
Ano 3	R\$ 18.817.779,22	R\$ 21.162.933,37	-R\$ 2.345.154,14
Ano 4	R\$ 19.863.382,25	R\$ 22.255.923,18	-R\$ 2.392.540,92
Ano 5	R\$ 20.065.774,26	R\$ 22.378.697,69	-R\$ 2.312.923,43
Total	R\$ 93.002.966,22	R\$ 104.331.609,70	-R\$ 11.328.643,48

16 CONSIDERAÇÕES PÓS-CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 63 foi realizada entre os dias 26/12/2023 e 15/01/2024. Foram recebidas contribuições, sendo oito pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 39 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião.

As contribuições técnico-científicas foram favoráveis à incorporação, com contribuições relacionadas principalmente a ausência de tratamento específico disponível para a síndrome carcinoide no SUS.

O modelo econômico ajustado após as sugestões do plenário da Conitec durante a apreciação inicial evidenciou que o braço da quimioterapia foi dominado pela lanreotida LP e apresentou uma RCEI de R\$ 5.381.757,28 da octreotida LAR com custo de R\$ 6.008,25 mensal, quando comparada a lanreotida LP. Já quando o custo da octreotida LAR foi considerado R\$ 3.063,29, o RCEI reduziu para R\$ 1.231.677,79 deste medicamento quando comparada a lanreotida LP e a quimioterapia foi dominada por ambas as tecnologias. Por tanto, em ambos os cenários a lanreotida LP foi considerada *cost-saving*.

O impacto orçamentário atualizado após a apreciação inicial da Conitec e consulta pública para cinco anos evidenciou uma economia de R\$ 11.328.643,48 com a lanreotida LP e para a octreotida LAR variou desde uma economia de R\$ de 2.975.938,26 no menor preço da octreotida LAR até R\$ 37.662.150,42, quando o custo mensal do tratamento com a octreotida foi de R\$ 6.008,25.

17 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 126ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de fevereiro de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendação favorável a incorporação da lanreotida LAR e recomendação desfavorável a incorporação da octreotida LAR para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais (síndrome carcinoide), esta recomendação justifica-se pela maior eficiência (menor custo e maior benefício) da lanreotida LP em relação a quimioterapia e da razão de custo-efetividade incremental da octreotida em relação a lanreotida LP.

É importante salientar que o tratamento oncológico no SUS pode ser ressarcido aos hospitais através do reembolso do valor proposto para a APAC específica. O esquema de tratamento é definido pelo hospital, que estabelecem sua conduta de tratamento e os medicamentos que serão oferecidos aos pacientes. O esquema de tratamento deve ser definido pelo médico conforme o protocolo do serviço de saúde assistencial, por tanto apesar da recomendação desfavorável à incorporação no SUS, a octreotida LAR ainda pode fazer parte do esquema de tratamento definido pelo hospital para o tratamento quimioterápico paliativo de apudoma ou de tumor neuroendócrino, com doença loco-regional avançada, inoperável, metastática ou recidiva (SIGTAP: 03.04.02.011-7), caso assim seja estabelecido pelo protocolo do serviço de saúde assistencial do hospital.

Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 873/2024.

18 DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 5, DE 5 DE MARÇO DE 2024

Torna pública a decisão de, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, incorporar o acetato de lanreotida para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais e de não incorporar o acetato de octreotida de liberação prolongada para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais.

Ref.: 25000.156777/2021-91.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o acetato de lanreotida para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais.

Parágrafo único. Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 2º Não incorporar, no âmbito do SUS, o acetato de octreotida de liberação prolongada para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais.

Parágrafo único. A matéria de que trata o caput desse artigo poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia/essas tecnologias estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>. Art. 4º

Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

19 REFERÊNCIAS

1. Khoury MG, Aulicino MR. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) presenting in a Meckel's diverticulum. *Abdom Imaging*. 2007 Feb;32(1):78–80.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Jun 20;26(18):3063–72.
3. BELOTTO M, CROUZILLARD B do NS, ARAUJO K de O, PEIXOTO RD. PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS: SURGICAL RESECTION. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 2019;32(1).

4. Yazdanpanah O, Surapaneni S, Shanah L, Kabashneh S. Diagnosis and Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2021 Mar 19;
5. Chan J, Kulke M. UpToDate. 2023 [cited 2023 Aug 17]. Metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Presentation, prognosis, imaging, and biochemical monitoring. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/metastatic-well-differentiated-gastroenteropancreatic-neuroendocrine-tumors-presentation-prognosis-imaging-and-biochemical-monitoring>
6. Araújo NA de A, Pantaroto A, Tosello C. Neuroendocrine tumors: review of the literature. *Perspectivas Médicas*. 2012 Jun 22;23(1):35–41.
7. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017 Apr;18(4):525–34.
8. Hofland J, Herrera-Martínez AD, Zandee WT, de Herder WW. Management of carcinoid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2019 Mar;26(3):R145–56.
9. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017 Oct 1;3(10):1335.
10. van der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larrañaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R, et al. Rare neuroendocrine tumours: Results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur J Cancer*. 2013 Jul;49(11):2565–78.
11. Strosberg J. UpToDate. 2023 [cited 2023 Aug 17]. Clinical features of carcinoid syndrome. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-of-carcinoid-syndrome?search=Clinical%20features%20of%20carcinoid%20syndrome%20uptodate&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
12. Liu EH, Solorzano CC, Katznelson L, Vinik AI, Wong R, Randolph G. Aace/Ace Disease State Clinical Review: Diagnosis and Management of Midgut Carcinoids. *Endocrine Practice*. 2015 May;21(5):534–45.
13. Wilson H. NORD. 2017 [cited 2023 Aug 17]. Carcinoid Syndrome - Symptoms, Causes, Treatment | NORD. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/carcinoid-syndrome/>
14. Eads JR, Reidy-Lagunes D, Soares HP, Chan JA, Anthony LB, Halfdanarson TR, et al. Differential Diagnosis of Diarrhea in Patients With Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2020 Oct;49(9):1123–30.
15. Araújo NA de A, Pantaroto A, Tosello C. Neuroendocrine tumors: review of the literature. *Perspectivas Médicas*. 2012 Jun 22;23(1):35–41.
16. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Aug 17];76(2):182–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/his.13975>
17. Riechelmann RP, Weschenfelder RF, Costa FP, Andrade AC, Osvaldt AB, Quidute ARP, et al. Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the Brazilian gastrointestinal tumour group. *Ecancermedicalscience* [Internet]. 2017 Jan 26 [cited 2023 Aug 17];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28194228/>
18. Yang M, Zeng L, Zhang Y, Wang W guo, Wang L, Ke N wen, et al. TNM Staging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Medicine*. 2015 Mar;94(12):e660.

19. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumours. *Neuroendocrinology*. 2004;80(6):394–424.
20. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Custodio A, Grande E, Capdevila J, López C, et al. Optimizing Somatostatin Analog Use in Well or Moderately Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Curr Oncol Rep*. 2017 Nov 18;19(11):72.
21. De S, De E, Farmacéuticos P. EFICACIA Y SEGURIDAD DE OCTREOTIDE DE LIBERACIÓN LENTA (OCTREOTIDE LAR) COMPARADO CON PLACEBO PARA EL TRATAMIENTO DE TUMOR NEUROENDOCRINO GASTROINTESTINAL O DE ORIGEN PRIMARIO DESCONOCIDO, METASTÁSICO O NO RESECABLE, SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO. 2019;
22. MODLIN IM, PAVEL M, KIDD M, GUSTAFSSON BI. Review article: somatostatin analogs in the treatment of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Oct;
23. Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J, Dobson R, Prasad V, Pascher A, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (<scp>ENETS</scp>) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol*. 2022 Jul 25;34(7).
24. Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J, Dobson R, Prasad V, Pascher A, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol*. 2022 Jul 1;34(7).
25. Riechelmann RP, Weschenfelder RF, Costa FP, Andrade AC, Osvaldt AB, Quidute ARP, et al. Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the Brazilian gastrointestinal tumour group. Vol. 11, *ecancermedicalsecience*. *ecancer Global Foundation*; 2017.
26. Diretrizes-SBOC-2023-NET-gastrointestinais-v10-APROVADA-PELO-AUTOR.
27. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, Chan JA, Dillon JS, Heaney AP, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2017 Jul;46(6):707–14.
28. Pavel M, Gross DJ, Benavent M, Perros P, Srirajaskanthan R, Warner RRP, et al. Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Mar;25(3):309–22.
29. Kidd M, Gustafsson B, Modlin IM. Gastric Carcinoids (Neuroendocrine Neoplasms). *Gastroenterol Clin North Am*. 2013 Jun;42(2):381–97.
30. Nikou GC, Angelopoulos TP. Current Concepts on Gastric Carcinoid Tumors. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:1–8.
31. Panzuto F, Campana D, Massironi S, Faggiano A, Rinzivillo M, Lamberti G, et al. Tumour type and size are prognostic factors in gastric neuroendocrine neoplasia: A multicentre retrospective study. *Digestive and Liver Disease*. 2019 Oct;51(10):1456–60.
32. Novartis. Bula Profissional da Saúde Sandostatin LAR. 2020.
33. BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA. Bula Profissional de Saúde Somatuline[®] Autogel[®] acetato de lanreotida.
34. BRASIL; Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS) [Internet]. [cited 2023 Aug 17]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/banco-de-precos>

35. BRASIL; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos-CMED Secretaria Executiva - Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas, preço fábrica – PF (preço para laboratórios e distribuidores), preço máximo de venda ao governo (PMVG) [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 17]. Available from: www.bps.saude.gov.br.
36. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, Venook AP, Bukowski R, Pommier R, et al. Octreotide Acetate Long-Acting Formulation Versus Open-Label Subcutaneous Octreotide Acetate in Malignant Carcinoid Syndrome. Vol. 17, *J Clin Oncol*. 2019.
37. Öberg K, Norheim I, Theodorsson E. Treatment of Malignant Midgut Carcinoid Tumours with A Long-Acting Somatostatin Analogue Octreotide. *Acta Oncol (Madr)*. 1991 Jan 8;30(4):503–7.
38. Anthony L, Vinik AI. Evaluating the Characteristics and the Management of Patients With Neuroendocrine Tumors Receiving Octreotide LAR During a 6-Year Period [Internet]. 2011. Available from: www.pancreasjournal.com
39. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Oct 1;27(28):4656–63.
40. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine*. 2014 Jul 17;371(3):224–33.
41. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2000 Feb 2 [cited 2023 Aug 17];92(3):205–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10655437/>
42. Vinik AI, Wolin EM, Liyanage N, Gomez-Panzani E, Fisher GA. Evaluation of Lanreotide Depot/Autogel Efficacy and Safety As A Carcinoid Syndrome Treatment (Elect): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Endocrine Practice*. 2016 Sep 1;22(9):1068–80.
43. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide lar in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID): Results of long-term survival. *Neuroendocrinology*. 2016 Nov 1;104(1):26–32.
44. Caplin ME, Pavel M, Phan AT, Ćwikła JB, Sedláčková E, Thanh XMT, et al. Lanreotide autogel/depot in advanced enteropancreatic neuroendocrine tumours: final results of the CLARINET open-label extension study. *Endocrine*. 2021 Feb 1;71(2):502–13.
45. Pusceddu S, Facciorusso A, Giacomelli L, Prinzi N, Corti F, Niger M, et al. Target therapies plus somatostatin analogs in NETs: A network meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2021 Jun 1;28(7):467–79.
46. Alexandraki KI, Angelousi A, Chatzellis E, Chrisoulidou A, Kalogeris N, Kanakis G, et al. The Role of Somatostatin Analogues in the Control of Diarrhea and Flushing as Markers of Carcinoid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 13, *Journal of Personalized Medicine*. MDPI; 2023.
47. Higgins J, Savovic J, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). 2019.
48. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Online)*. 2016;355.

49. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7.
50. BRASIL; Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília; 2014.
51. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) - Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value in Health [Internet].* 2013 [cited 2023 Aug 18];16(2):1–5. Available from: <http://www.ispor.org/TaskForces/EconomicPubGuidelines.asp>
52. Swinburn P, Wang J, Chandiwana D, Mansoor W, Lloyd A. Elicitation of health state utilities in neuroendocrine tumours. *J Med Econ.* 2012 Aug 20;15(4):681–7.
53. WebPlotDigitizer - Extract data from plots, images, and maps [Internet]. [cited 2023 Aug 18]. Available from: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>
54. BRASIL. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. 1st ed. Editora MS; 2018. 1–121 p.
55. BRASIL; Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília; 2022.
56. Rela B. EFICACIA Y SEGURIDAD DE OCTREOTIDE DE LIBERACIÓN LENTA (OCTREOTIDE LAR) COMPARADO CON PLACEBO PARA EL TRATAMIENTO DE TUMOR NEUROENDOCRINO GASTROINTESTINAL O DE ORIGEN PRIMARIO DESCONOCIDO, METASTÁSICO O NO RESECABLE, SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO f • MI EsSalud IETSI. 2019.
57. CHILE; Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Tumores Neuroendocrinos. 2018.
58. AUSTRALIA; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document - Octreotide. 2019.
59. AUSTRALIA; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document - Octretode. 2018.
60. FRANCE; Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence Avis Octréotide. 2016.
61. SINGAPORE; Agency for Care Effectiveness. Everolimus, lanreotide, octreotide and sunitinib for treating advanced neuroendocrine tumours [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 19]. Available from: www.acehta.gov.sg
62. PORTUGAL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica; Formulário nacional de medicamentos.
63. NEW ZEALAND; Pharmaceutical Management Agency. Application Tracker - Octreotide long-acting. 2020.
64. UNITED KINGDOM; National Institute for Health and Care Excellence. Lanreotide for treating unresectable locally advanced or metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours without disease progression. 2016.
65. CANADA; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Lanreotide for the Treatment of Neuroendocrine Tumours: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guideline. Ottawa; 2017 Aug.
66. NEW ZEALAND; Pharmaceutical Management Agency. Application Tracker - Lanreotide Acetate. 2021.

67. AUSTRALIA; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document - Lanreotide. 2019.
68. ARGENTINA; Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Lanreotide for treating unresectable locally advanced or metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours without disease progression [Internet]. 2015. Available from: <http://www.nccn.org>.
69. Adelman D, Truong Thanh XM, Feuilly M, Houchard A, Cella D. Evaluation of Nurse Preferences Between the Lanreotide Autogel New Syringe and the Octreotide Long-Acting Release Syringe: An International Simulated-Use Study (PRESTO). *Adv Ther.* 2020 Apr 11;37(4):1608–19.
70. O’Toole D, Kunz PL, Webb SM, Goldstein G, Khawaja S, McDonnell M, et al. PRESTO 2: An International Survey to Evaluate Patients’ Injection Experiences with the Latest Devices/Formulations of Long-Acting Somatostatin Analog Therapies for Neuroendocrine Tumors or Acromegaly. *Adv Ther.* 2023 Feb 11;40(2):671–90.
71. Cortellis. Disponível em: <<https://access.cortellis.com/login?app=cortellis>>. Acesso em: 15 Mar 2023.
72. Clinicaltrials.gov. Busca: "Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumour" OR "GEP-NETs". Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=%22Gastroenteropancreatic+Neuroendocrine+Tumour%22+OR+%22GEP-NETs%22&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&recrs=e&age_v=&gndr=&type=Intr&rslt=&phase=1&phase=2&phase=3&Search=Apply>. Acesso em: 15 Mar. 2023.
73. Anvisa. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/?substancia=25802>>.
74. EMA. Disponível: <<https://www.ema.europa.eu/en>>.
75. FDA. Disponível em: <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>>.
76. NICE. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/>>.
77. CADTH. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/>>.
78. NCT03095274. Durvalumab (MEDI4736) Plus Tremelimumab for Advanced Neuroendocrine Neoplasms of Gastroenteropancreatic or Lung Origin (DUNE). Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03095274>>.
79. NCT03600233. Study of CVM-1118 for Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03600233>>.
80. NCT04427787. A Trial Aiming to Assess the Safety and Activity of the Combination of Cabozantinib Plus Lanreotide in GEP and NET (LOLA). Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04427787>>.
81. NCT03980925. Platinum-doublet Chemotherapy and Nivolumab for the Treatment of Subjects With Neuroendocrine Neoplasms (NENs) of the Gastroenteropancreatic (GEP) Tract or of Unknown (UK) Origin. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03980925>>.
82. NCT03891784. Abemaciclib in Treating Patients With Advanced, Refractory, and Unresectable Digestive System Neuroendocrine Tumors. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03891784>>.
83. NCT03475953. A Phase I/II Study of Regorafenib Plus Avelumab in Solid Tumors (REGOMUNE). Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03475953>>.
84. NCT04086485. Lu-177-DOTATATE (Lutathera) in Combination With Olaparib in Inoperable Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NET). Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04086485>>.

APÊNDICE 1 - Estratégia de busca nas bases de dados consultadas

Base	Estratégia	Localizados
Embase	('carcinoid'/exp OR 'carcinoid' OR 'carcinoid neoplasm' OR 'carcinoid tumor' OR 'carcinoid tumour' OR 'carcinoids' OR 'malignant carcinoid' OR 'serotonin producing carcinoid' OR 'serotonin secreting carcinoid' OR 'carcinoid heart disease'/exp OR 'somatostatinoma'/exp OR 'somatostatin cell tumor' OR 'somatostatin producing tumor' OR 'somatostatinoma' OR 'somatostatinomas' OR 'tumor, somatostatin producing' OR 'tumour, somatostatin producing' OR 'vipoma'/exp OR 'vip producing tumor' OR 'vip-oma' OR 'vip-secreting tumor' OR 'diarrheogenic tumor' OR 'diarrheogenic tumour' OR 'vasoactive intestinal peptide producing tumor' OR 'vasoactive intestinal peptide-secreting tumor' OR 'vasoactive intestinal polypeptide producing tumor' OR 'vasoactive intestinal polypeptide producing tumour' OR 'vipoma') AND ('angiopeptin'/exp OR '3 (2 naphthyl) dextro alanyl cysteinyltyrosyl dextro tryptophyllsylvallylcysteinylthreoninamide' OR 'angiopeptin' OR 'angiopeptin acetate' OR 'bim 23014' OR 'bim 23014c' OR 'bim23014' OR 'bim23014c' OR 'bm 23014c' OR 'bm23014c' OR 'dc 13116' OR 'dc13116' OR 'dextro 3 (2 naphthyl) alanyl cysteinyltyrosyl dextro tryptophyllsylvallylcysteinylthreoninamide 2, 7 disulfide' OR 'ipstyl' OR 'ipstyl autogel' OR 'lanreotide' OR 'lanreotide acetate' OR 'lanreotide autogel' OR 'somatulin' OR 'somatulina' OR 'somatulina autogel' OR 'somatulina lp' OR 'somatuline' OR 'somatuline acetate' OR 'somatuline depot' OR 'somatuline lp' OR 'somatuline pr' OR 'somatuline retard' OR 'somatulire' OR 'octreotide'/exp OR 'bynfezia' OR 'bynfezia pen' OR 'cam 2029' OR 'cam2029' OR 'compound 201995' OR 'dextro phenylalanyl cysteinylphenylalanyl dextro tryptophyllsylvallylthreonyl n "[2 hydroxy 1 (hydroxymethyl) propyl] cysteinamide 2, 7 disulfide' OR 'dextro phenylalanyl cysteinylphenylalanyl dextro tryptophyllsylvallylthreonyl cysteinylthreoninol disulfide' OR 'drg 0115' OR 'drg0115' OR 'longastatin' OR 'longastatina' OR 'longastatina lar' OR 'mtd 201' OR 'mtd201' OR 'mycapsa' OR 'ocphyl' OR 'octrayne' OR 'octreianne' OR 'octreolin' OR 'octreoteva' OR 'octreotide' OR 'octreotide acetate' OR 'octreotide acetate (preservative free)' OR 'octreotide chloride' OR 'octreotide chloride (lipid depot solution)' OR 'octreotide hydrochloride' OR 'octreotide pamoate' OR 'okrocin' OR 'okteva' OR 'olatuton' OR 'oncolar' OR 'pt 201' OR 'pt201' OR 'rg 3806' OR 'rg3806' OR 'samilstin' OR 'sandostatin' OR 'sandostatin lar' OR 'sandostatin lar depot' OR 'sandostatin sc' OR 'sandostatina' OR 'sandostatina lar' OR 'sandostatine' OR 'sandostatine lp' OR 'sandostatin' OR 'sdz 201995' OR 'sdz201995' OR 'siroctid' OR 'sms 201 995' OR 'sms 201-995' OR 'sms 201995' OR 'sms 995' OR 'sms 995 aaa' OR 'sms 995aaa' OR 'sms201 995' OR 'sms201-995' OR 'sms201995' OR 'sms995' OR 'sms995 aaa' OR 'sms995aaa' OR 'somatuline la' OR 'treoject') AND "[embase]/lim NOT ("[embase]/lim AND "[medline]/lim) AND ('clinical trial'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'meta analysis'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 2 clinical trial topic'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial topic'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'review'/it)	152
Medline (via Pubmed)	((((('Octreotide'[MeSH Terms]) OR ("SMS 201-995"[Title/Abstract]) OR ("SMS 201 995"[Title/Abstract]) OR ("SMS 201995"[Title/Abstract]) OR ("SM 201-995"[Title/Abstract]) OR ("SM 201 995"[Title/Abstract]) OR ("Sandoz"[Title/Abstract]) OR ("Compound 201-995"[Title/Abstract]) OR ("Compound 201 995"[Title/Abstract]) OR ("Octreotide"[Title/Abstract]) OR ("Octreotide Acetate"[Title/Abstract]))) OR (((Lanreotide[Supplementary Concept]) OR (Lanreotide[Title/Abstract]) OR (angiopeptin[Title/Abstract]) OR (BIM 23014[Title/Abstract]) OR (BIM-23014[Title/Abstract]) OR (DC 13-116[Title/Abstract]) OR (DC13-116[Title/Abstract]) OR (DC-13-116[Title/Abstract]) OR (lanreotide acetate[Title/Abstract]) OR (Somatulina[Title/Abstract]) OR (Somatuline[Title/Abstract]) OR (lanreotide-SR[Title/Abstract]) OR (BIM 23014 C[Title/Abstract]) OR (BIM 23014C[Title/Abstract]) OR (BIM-23014 C[Title/Abstract]) OR (188Re-lanreotide[Title/Abstract]) OR (Somatulin[Title/Abstract]))) AND (((("Neuroendocrine Tumors"[MeSH Terms]) OR ("Carcinoid Tumor "[MeSH Terms]) OR ("Malignant Carcinoid Syndrome"[MeSH Terms]) OR ("Carcinoid Heart Disease"[MeSH Terms]) OR ("Somatostatinoma"[MeSH Terms]) OR ("Vipoma"[MeSH Terms]) OR ("Carcinoid Tumor"[Title/Abstract]) OR ("Carcinoid"[Title/Abstract]) OR ("Goblet Cell Carcinoid"[Title/Abstract]) OR ("Argentaffinoma"[Title/Abstract]) OR ("Malignant Carcinoid Syndromes"[Title/Abstract]) OR ("Carcinoid Syndrome, Malignant"[Title/Abstract]) OR ("Carcinoid Heart Disease"[Title/Abstract]) OR ("Vipoma"[Title/Abstract]) OR ("Somatostatinoma"[Title/Abstract]) OR ("Diarrheogenic Tumor"[Title/Abstract]) OR ("Pancreatic VIPoma"[Title/Abstract]) OR ("Vasoactive Intestinal	346

	Peptide-Producing Tumor"[Title/Abstract]) OR ("Vasoactive Intestinal Peptide Producing Tumor"[Title/Abstract]) OR ("VIP-Secreting Tumor"[Title/Abstract]) OR ("VIP Secreting Tumor"[Title/Abstract]) OR ("Pancreatic Cholera"[Title/Abstract]) OR ("Vipoma Syndrome"[Title/Abstract]) OR ("Watery Diarrhea Syndrome"[Title/Abstract]) OR ("WDHA"[Title/Abstract]) OR ("WDHH"[Title/Abstract]) OR ("Verner-Morrison Syndrome"[Title/Abstract]) OR ("Verner Morrison Syndrome"[Title/Abstract])) AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])	
BVSalud	("Tumores Neuroendócrinos" OR "Tumor Carcinoide") AND ("lanreotida" OR "Octreotida" OR "Acetato de Octreotida" OR "Octreotide") AND (db:("BRISA" OR "LILACS" OR "IBECS" OR "WPRIM" OR "BINACIS" OR "LIPECS") AND type_of_study:("clinical_trials" OR "health_technology_assessment" OR "observational_studies" OR "systematic_reviews"))	23
Total de referências		521

APÊNDICE 2 - Fluxograma PRISMA de seleção dos estudos

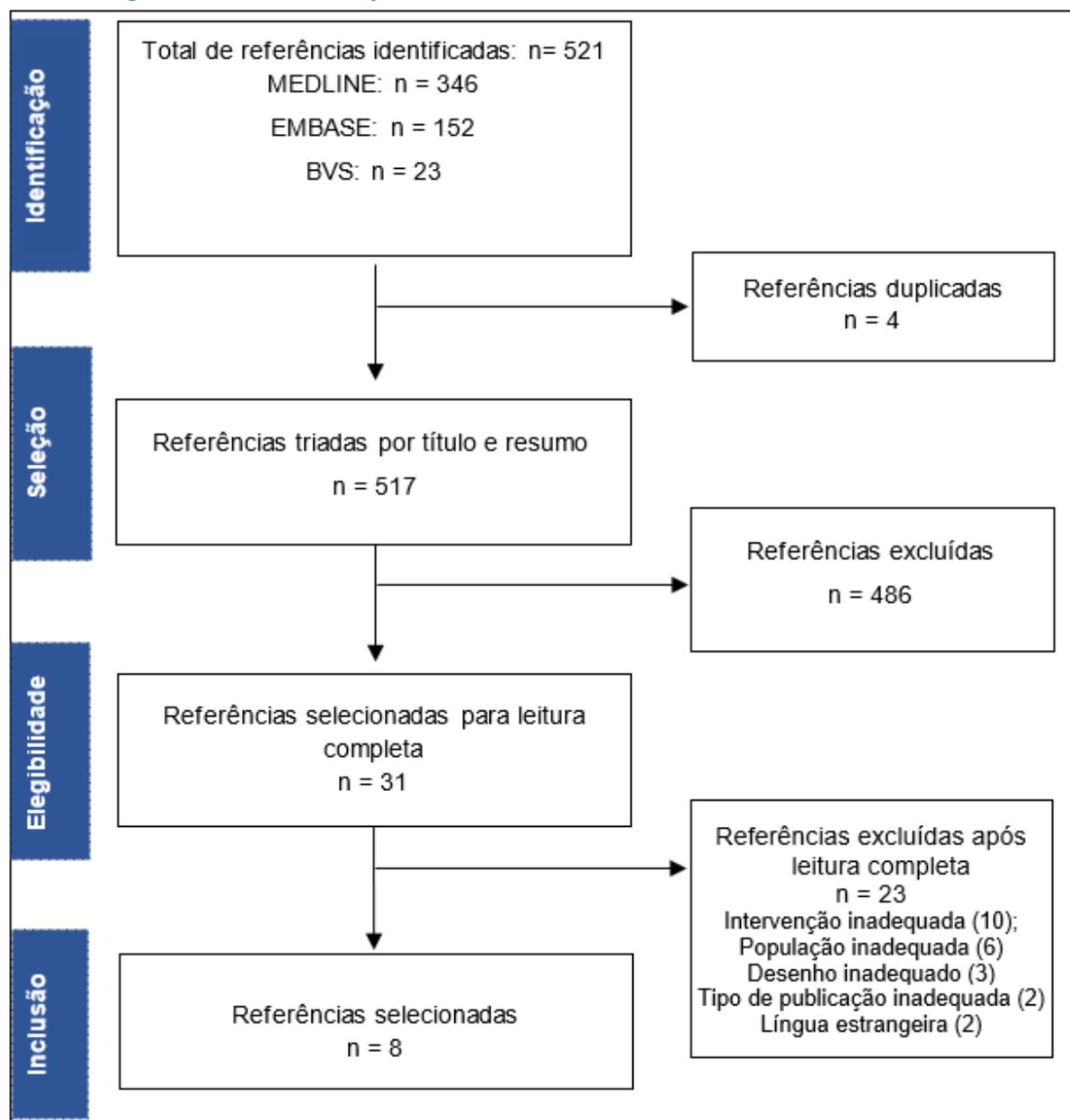


Figura 16 - Fluxograma de seleção das evidências

Legenda: BVS: Biblioteca virtual em saúde

APÊNDICE 3 - Descrição dos estudos observacionais e as revisões sistemáticas com metanálise incluídos
Rinke et al., 2016 (43).

Rinke e colaboradores também realizaram uma análise de longo prazo dos 85 pacientes acompanhados entre 2001 e 2008 que estavam arrolados no estudo PROMID, acompanhando estes até maio de 2014 (mediana de acompanhamento: 96 meses) (43).

No grupo intervenção, 38 (90,4%) pacientes progrediram e apenas quatro pacientes (9,5%) permaneceram estáveis, já no grupo placebo, todos os 43 pacientes evoluíram com progressão da doença (n=41 [95,3%]) ou óbito (n=2 [4,6%]), destes que progrediram, 38 (88,4%) pacientes receberam octreotida LAR (43).

Durante o acompanhamento, 48 pacientes (56,5%) entre os 85 indivíduos randomizados evoluíram a óbito, estando relacionado ao tumor em 38 casos (79,2%). A mediana de sobrevida global foi 84,7 meses para os 85 participantes do estudo, sendo de 84,7 meses e 83,7 meses no grupo randomizado inicialmente para intervenção e para o placebo, respectivamente, sem diferença estatística entre os grupos (HR 0,83 [IC 95%: 0,47-1,46], p=0,51), este resultado pode ter sido influenciado pelo crossover do grupo placebo para o grupo intervenção. A mediana de sobrevida global desde o momento do diagnóstico foi de 106 meses e estimada em 76,2% e 46,8% em cinco anos e 10 anos, respectivamente. A mediana de sobrevida global foi maior nos pacientes com envolvimento hepático inferior a 10% (107,6 meses) quando comparado com aqueles com envolvimento hepático superior a 10% (57,5 meses) (43).

Limitação: Assim como no ensaio clínico PROMID, esse estudo incluiu apenas 40% dos pacientes com tumores funcionantes ou SC, além de não manter o braço comparador em uso de placebo (43).

Caplin et al., 2021 (44).

Caplin e colaboradores avaliaram a fase aberta da extensão do estudo multicêntrico CLARINET, realizado entre 2009 e 2015, neste estudo dos 204 participantes avaliados no ECR, 139 participantes foram considerados elegíveis para participarem da fase aberta, sendo incluído apenas 89 pacientes, que receberam lanreotida LP 120 mg a cada 28 dias, até óbito, progressão da doença, saída do estudo ou aprovação do medicamento em seu país e as características da população incluída estão descritas na tabela 1. Foram realizadas ressonâncias magnéticas ou tomografias computadorizadas pelo menos a cada seis meses para avaliar a progressão da doença (44).

Tabela 1 - Características da população

Descrição/Característica	Lanreotida LP-lanreotida LP (n = 42)	Placebo-lanreotida LP (n = 47)	Total (n = 89)
Sexo masculino	19 (45,2)	25 (53,2)	44 (49,4)
Idade, mediana em anos (DP)	64,8 (10,8)	61,3 (10,2)	62,9 (10,6)
Tempo desde o diagnóstico, mediana em meses (DP)	36,1 (58,1)	41,8 (46,5)	39,1 (52,1)
Score na escala de performance da OMS			
0 - Atividade normal	36 (85,7)	34 (72,3)	70 (78,7)

Descrição/Característica	Lanreotida LP-lanreotida LP (n = 42)	Placebo-lanreotida LP (n = 47)	Total (n = 89)
1 - Restrição da atividade	6 (14,3)	12 (25,5)	18 (20,2)
2 - Acamado em ≤50% dos casos	0	1 (2,1)	1 (1,1)
Tratamento prévio do TNE	6 (14,3)	9 (19,1)	15 (16,9)
Origem TNE			
Pâncreas	12 (28,6)	22 (46,8)	34 (38,2)
Intestino médio	17 (40,5)	17 (36,2)	34 (38,2)
Intestino posterior	5 (11,9)	2 (4,3)	7 (7,9)
Outros/desconhecido	8 (19,0)	6 (12,8)	14 (15,7)
Progressão do tumor na:			
Linha de base da fase fechada	0	4 (8,5)	4 (4,5)
Linha de base da fase aberta	1 (2,3)	32 (68,1)	33 (37,1)
Grau de diferenciação tumoral (OMS)			
Grau 1 (Ki-67 0–2%)	30 (71,4)	32 (68,1)	62 (69,7)
Grau 2 (Ki-67 3–10%)	12 (28,6)	15 (31,9)	27 (30,3)
Carga de tumor hepático			
0%	9 (21,4)	12 (25,5)	21 (23,6)
>0–10%	19 (45,2)	19 (40,4)	38 (42,7)
>10–25%	2 (4,8)	7 (14,9)	9 (10,1)
>25–50%	10 (23,8)	5 (10,6)	15 (16,9)
>50%	2 (4,8)	4 (8,5)	6 (6,7)

Legenda: Dados descritos como n(%), exceto se outra especificação, Lanreotida LP-lanreotida LP: grupo randomizado para a intervenção com lanreotida LP desde o início do estudo, Placebo-lanreotida LP: grupo randomizado para o placebo e que evoluiu com progressão da doença ou ao final da fase fechada iniciou o uso da lanreotida LP (*crossover*), Intestino médio: jejuno e íleo e parte do intestino grosso (ceco, apêndice, cólon ascendente e metade ou 2/3 do cólon transversal), Intestino posterior: Metade ou terço distal do cólon transversal, cólon descendente, sigmoide, reto e a porção superior do canal anal, Grau de diferenciação tumoral baseado na classificação da OMS de 2010: Grau 1: contagem mitótica < 2 mitoses/10 campos de grande aumento e índice de ki-67 < 2%, Grau 2: contagem mitótica 2-20 mitoses/10 campos de grande aumento e índice de ki-67 > 2% < 20%, DP: Desvio padrão, OMS – Organização Mundial da Saúde, TNE: Tumor neuroendócrino, ki-67 marcador imunohistoquímico de proliferação celular

Fonte: Adaptado de Caplin. et al., 2021 (44).

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão, definido como tempo desde a randomização do estudo na fase fechada até progressão da doença ou óbito. Também foi avaliada a progressão da doença ou óbito em pacientes randomizados para o grupo placebo e que iniciaram a lanreotida LP após progressão da doença ou que iniciaram a lanreotida LP após o início da fase aberta. A sobrevida livre de progressão no grupo randomizado para lanreotida LP foi de 38,5 (30,9-59,4) meses e no grupo randomizado inicialmente para o placebo foi de 19 (10,1-26,7) meses (44).

No grupo randomizado para lanreotida LP, apenas um paciente evoluiu a óbito e 18 pacientes evoluíram com progressão da doença, porém um destes também evoluiu a óbito, porém foi contabilizado apenas a progressão da doença. Já no grupo randomizado para o placebo e que posteriormente utilizou lanreotida LP, três pacientes evoluíram a óbito e

27 evoluíram com progressão da doença, destes participantes, 20 já tinham evoluído com progressão da doença na fase fechada (durante uso do placebo) (44).

A mediana de tempo em uso de lanreotida LP foi de 59 (26-102,3) meses no grupo lanreotida LP-lanreotida LP e de 23,6 (1,0-82,1) meses no grupo randomizado inicialmente para placebo e em uso de lanreotida LP durante a extensão do estudo. No geral, 26 pacientes permaneceram com doença estável e foram acompanhados até o final do estudo, sendo 16 participantes do grupo randomizado para lanreotida LP e 10 no grupo randomizado para placebo. Já entre aqueles que descontinuaram o tratamento, 26 pacientes (17 pacientes por progressão da doença, 2 por retirada de consentimento, dois por evento adverso, um por desvio do protocolo, quatro por outras razões) no grupo lanreotida LP-lanreotida LP e 37 participantes (24 por progressão da doença, cinco por retirada do consentimento, três por evento adverso, um por desvio de protocolo e quatro por outras razões) no grupo placebo-lanreotida LP (44).

No desfecho de segurança foi incluído todos os indivíduos que receberam pelo menos uma dose de lanreotida LP na fase aberta, com a mediana de tempo variando entre 59 (26-102,3) meses no grupo que iniciou em uso de lanreotida LP e 23,6 (1,0-82,1) naqueles inicialmente randomizado para o grupo placebo.

Os eventos adversos mais frequentes estão descritos na tabela 2, sendo os mais comuns a diarreia e a dor abdominal. A colelitíase ocorreu em 33,3% dos pacientes no grupo lanreotida LP e em 23,4% dos pacientes randomizados inicialmente para placebo, sendo apenas 23,8% dos casos no grupo lanreotida LP e 17,1% no grupo inicialmente randomizado para o placebo relacionado ao medicamento (44).

Tabela 2 - Eventos adversos mais frequentes (≥5% dos pacientes) relacionados ao tratamento

Descrição	lanreotida LP–lanreotida LP (n = 42)			Placebo–lanreotida LP (n = 47)	
	fechada	aberta	ambas	fechada	aberta
Diarreia	12 (28,6)	4 (9,5)	13 (31,0)	4 (8,5)	12 (25,5)
Dor abdominal	7 (16,7)	0	7 (16,7)	1 (2,1)	1 (2,1)
Colelitíase	4 (9,5)	7 (16,7)	10 (23,8)	2 (4,3)	6 (12,8)
Hiperglicemia	3 (7,1)	1 (2,4)	4 (9,5)	0	1 (2,1)
Flatulência	3 (7,1)	1 (2,4)	3 (7,1)	2 (4,3)	0
Dor no local da injeção	3 (7,1)	1 (2,4)	4 (9,5)	1 (2,1)	3 (6,4)
Esteatorreia	2 (4,8)	2 (4,8)	3 (7,1)	0	4 (8,5)
Nódulo no local da injeção	1 (2,4)	0	1 (2,4)	0	3 (6,4)

Legenda: Lanreotida LP-lanreotida LP: grupo randomizado para a intervenção com lanreotida LP desde o início do estudo, Placebo-lanreotida LP: grupo randomizado para o placebo e que evoluiu com progressão da doença ou ao final da fase fechada iniciou o uso da lanreotida LP (*crossover*), Fase fechada – durante o ensaio clínico randomizado, fase ambas: inclui a fase fechada e aberta do estudo.

Fonte: Adaptado de Caplin et al., 2021 (44).

A análise por intenção de tratar foi dividida entre os pacientes que receberam lanreotida LP e placebo na randomização, independente se continuarem no estudo durante a fase aberta. A avaliação por protocolo considerou apenas a população na qual não foi realizado desvio do protocolo durante a fase fechada do estudo (44).

Limitação: Assim como no ensaio clínico CLARINET, esse estudo não incluiu pacientes com SC (44).

Revisões sistemáticas com metanálise

Alexandraki et al., 2023 (46).

Alexandraki e colaboradores realizaram uma revisão sistemática com metanálise em pacientes com SC com objetivo de avaliar o percentual agrupado de pacientes que alcançaram a resposta parcial ou completa com o uso da lanreotida LP, octreotida LAR e pasireotida LAR. Foram incluídos 17 estudos, com 970 pacientes para síntese quantitativa sobre diarreia e 13 estudos sobre rubor, sendo feita uma análise de subgrupo sem a pasireotida, com 16 e 12 estudos, respectivamente (46).

A busca foi feita em 3 bases de dados, de estudos em inglês, publicados entre 1994 e setembro de 2022 e incluiu ensaios clínicos (ensaio clínico randomizado e estudo observacional prospectivo, retrospectivo e *crossover*), com SSA de longa ação, que reportaram melhora parcial ou completa em frequência ou intensidade de diarreia ou rubor, com mais de 7 pacientes com TNE e SC, acompanhados por mais de 3 meses (46).

O percentual combinado de resposta parcial ou resposta completa da diarreia foi de 0,70 (IC 95% 0,57-0,80) para o grupo em uso de SSA (octreotida LAR ou lanreotida LP), sendo na avaliação dos medicamentos em separado, o percentual combinado de resposta parcial ou completa para diarreia foi de 0,75 (IC 95% 0,51-0,89) para a octreotida LAR (sete estudos incluídos) e 0,67 (IC 95% 0,51-0,80) para lanreotida LP (nove estudos incluídos). Já para o percentual combinado de resposta parcial ou resposta completa do rubor foi de 0,72 (IC 0,59-0,82) para o grupo em uso de SSA (octreotida LAR e lanreotida LP), 0,70 (IC 95% 0,46-0,87) para a octreotida LAR e 0,75 (IC 95% 0,58-0,86) para lanreotida LP (46).

O estudo aponta que a grande heterogeneidade encontrada pode refletir diferença no curso clínico da doença e na definição do desfecho não é padronizada, sendo utilizada a definição fornecida por cada estudo, porém não foi identificada a descrição dos desfechos para cada estudo incluído, assim como não foram identificadas as características da população de cada estudo incluído (46).

Limitações: Este estudo (46) incluiu pacientes com TNE funcionantes e não funcionantes; alguns estudos incluíram pacientes que já haviam demonstrado redução dos sintomas relacionados a SC previamente com o uso de outros SSA. A definição de resposta completa ou parcial para diarreia foi diferente entre os estudos e a octreotida LAR apresentava em alguns estudos posologia diferente da recomendada (dose superior ou intervalos menores), assim como o acetato de lanreotida LP, que foi utilizada com dose ou intervalo diferente do preconizado.

Pusceddu et al., 2021(45).

A revisão sistemática com metanálise em rede de Pusceddu e colaboradores avaliou sobrevida livre de progressão, definido como tempo entre a atribuição do paciente no estudo e a progressão da doença ou morte por qualquer causa e incluiu ensaios clínicos randomizados, com pacientes adultos com TNE tratados com terapia sistêmica com SSA, everolimus, sunitinib e SSA associado a everolimus, utilizando como comparador placebo ou tratamento ativo (45).

O estudo descreveu que a busca foi realizada em diferentes bases de dados, sem restrição de idioma, sendo identificado oito ensaios clínicos randomizados, avaliando 1849 pacientes com TNE, que foram considerados de baixo risco de viés pelos autores. Os estudos incluíam paciente com tumor funcionante e não funcionante e com tumor primário em diferentes sítios como gastroenteropancreático, mas também pulmão, outros órgãos e tumores de origem indefinida (45).

A análise evidenciou a superioridade de todos os tratamentos quando comparado ao placebo, com o Hazard Ratio para o tratamento com SSA de 0,42 (IC 95% 0,31-0,57), sendo de 0,47 (IC 95% 0,30-0,73) para lanreotida LP e 0,32 (IC 95% 0,1-0,54) para a octreotida LAR. O ranqueamento dos tratamentos analisados evidenciou um p-score de 0,5951 para a octreotida LAR e de 0,2999 para lanreotida LP (45).

Os eventos adversos nos pacientes em uso de lanreotida LP foram: Hiperglicemia 3%, diabetes mellitus 3%, náusea/êmetese 3%, dor abdominal 3% e colelitíase 3%. Já os eventos adversos no grupo da octreotida LAR foram: hiperglicemia 2%, diarreia 2% e 14%, dor abdominal 2% e 14%, anemia 12%, trombocitopenia 12%, neutropenia 12%, fadiga entre 2% e 19% e colelitíase 2% (45).

A confiança na evidência foi reclassificada pelos autores como baixa, devido a imprecisão e evidência indireta, e estes referem que não houve inconsistência ou risco de viés como de publicação para nenhuma das comparações, porém sem demonstração destes resultados em separado ou de forma gráfica. Além disso, a metanálise em rede apresentou confiança na evidência moderada em relação ao aumento da sobrevida livre de progressão com os tratamentos ativos em relação ao placebo, sendo penalizada apenas em relação ao domínio que avalia evidência indireta de acordo com os autores (45).

Limitações: Esta revisão sistemática (45) incluiu estudos que avaliaram pacientes com TNE de origem gastroenteropancreático, mas também incluiu tumores com sítio primário de pulmão. Além disso incluiu pacientes com tumores funcionantes e não funcionantes e que realizaram tratamento prévio com outros tipos de intervenção como quimioterapia, imunoterapia, quimioembolização e SSA.

Hofland et al., 2019 (8).

Hofland e colaboradores realizaram uma revisão sistemática com metanálise sobre o manejo da SC e incluiu dados de todos os tratamentos disponíveis para os sintomas relacionados a SC. A busca foi realizada em maio de 2018 em cinco bases de dados e limitada a estudos publicados em inglês. Devido à ausência de ensaios clínicos randomizados, foram incluídos estudos retrospectivos e estudos de braço único. Foram incluídos 93 estudos sobre as seguintes tecnologias: quimioterápicos (everolimus, cisplatina, ciclofosfamida associada a metotrexato, lomustina e 5-fluorouracil), interferon alfa, SSA (diferentes formulações de octreotida, lanreotida e pasireotida), terapia direta hepática (ressecção cirúrgica, ablação por radiofrequência, criocirurgia, embolização), terapia com radionuclídeos e inibição da serotonina

(ondasentrona, telotristat etil e ciproeptadina). A resposta clínica incluiu controle geral dos sintomas, da diarreia e do rubor (8).

A qualidade metodológica dos estudos incluídos no geral foi classificada pelos autores como baixa e de acordo com estes a presença de estudos retrospectivos de centro único podem aumentar a eficácia do tratamento reportado e os estudos prospectivos incluídos em sua maioria foram sem braço controle ou cegamento do paciente ou do investigador. Foi observado ainda que os estudos incluíam pacientes com TNE não funcionantes. Apenas seis estudos eram randomizados e específicos para pacientes com SC, porém todos esses estudos foram financiados pela indústria e publicados após 2005 (8).

Em relação aos estudos que avaliaram a octreotida ou lanreotida, foram incluídos 33 estudos que reportaram 1945 intervenções em pacientes com SC. Em alguns desses estudos, os pacientes eram tratados previamente com SSA com formulação diferente, seis estudos com 378 pacientes investigaram o aumento da dose ou frequência do SSA, além do recomendado em bula, após a progressão ou então o uso do pasireotida (8).

Após o início do tratamento com octreotida, a resposta clínica geral e para diarreia ocorreu em 66% e 65% dos pacientes, respectivamente. A resposta foi similar em relação a resposta clínica geral (65%) e a diarreia (65%) nos estudos com lanreotida, conforme tabela 3 (8).

Tabela 3 - Taxa de resposta do tratamento dos sintomas relacionados a síndrome carcinoide

Tratamento	Sintomas	N	Taxa de resposta (%)			
			diarreia	N	Rubor	N
Placebo	29%	56	12%	76	NA	NA
Octreotida	65%	132	65%	422	72%	313
Lanreotida	65%	178	65%	421	69%	313
SSA	69%	357	66%	861	70%	626

Legenda: N: número de pacientes na metanálise; NA: Não avaliado; SSA: Análogo da somatostatina.

Extraído de: Hofland et al.,2019 (8) com *software* WebplotDigitizer.

Limitações: Alguns dos estudos incluídos nesta metanálise (8) avaliaram pacientes com uso prévio de diferentes formulações de SSA e durante os estudos foi utilizada diferentes formulações (de curta ação e liberação prolongada), posologias e intervalo das doses dos SSA. Além disso, a definição de resposta completa ou parcial dos sintomas, diarreia ou rubor foram diferentes entre os estudos. Foram incluídos estudos avaliando TNE com sítio primário gastroenteropancreático, mas também pulmão e ovário.

APÊNDICE 4 - Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos e estudos observacionais incluídos

Ensaio clínico randomizado ou estudo observacional que avaliaram a comparação Octreotida LAR x placebo:

Como apresentado no quadro acima, a comparação Octreotida LAR x placebo foi avaliada por um ECR e um estudo observacional. O desfecho redução da diarreia foi avaliado como alto risco de viés, devido a problemas no domínio de desvio de intervenção pretendida, já em relação a sobrevida livre de progressão e sobrevida global foi avaliado como algumas preocupações. A figura 1 apresenta o resultado das avaliações de risco de viés do estudo Rinke A. et al, 2009 (39) e a figura 2 apresenta a avaliação dos estudos observacional Rinke A. et al, 2016 (43).

O estudo Rinke A. et al, 2009 (39) avaliou os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de progressão com algumas preocupações como avaliação global e o desfecho resposta clínica, mensurada como redução de diarreia, como alto risco de viés com penalização no domínio de mensuração de desfecho, conforme resultado apresentado abaixo:

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Sobrevida global	-	+	+	+	-	-
Sobrevida livre de progressão	-	+	+	+	-	-
Redução diarreia	+	-	-	X	+	X

D1 Processo de randomização

D2 Desvios das intervenções pretendidas

D3 Dados perdidos dos desfechos

D4 Mensuração do desfecho

D5 Seleção do resultado reportado



Baixo risco



Algumas preocupações



Alto risco

Figura 1 - Avaliação do risco de viés, segundo a ferramenta RoB2 – estudo Rinke A. et al, 2009 (39).

O desfecho de sobrevida global foi avaliado pelo estudo Rinke A. et al, 2016 (43), com risco de viés global crítico, com penalização nos domínios de confundimento, seleção dos participantes e desvio das intervenções pretendidas.

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Sobrevida global	X	X	+	!	+	-	+	!

Domínios avaliados:

D1: Viés devido ao confundimento

D2: Viés na seleção dos participantes

D3: Viés na classificação das intervenções

D4: Viés por desvio das intervenções pretendidas

D5: Viés por dados faltantes

D6: Viés na mensuração dos desfechos

D7: Viés na seleção dos resultados relatado

Julgamentos:



Crítico



Sério



Moderado



Baixo

Figura 2 - Avaliação do risco de viés, segundo a ferramenta ROBINS I – estudo Rinke A. et al, 2016 (43).

Estudos que avaliaram a comparação lanreotida LP x placebo:

A comparação Lanreotida LP x placebo foi avaliada por meio de 2 ECR e um estudo observacional. As figuras 5 e 6 apresentam as sinaleiras com resultado dessas avaliações global e por domínios. O desfecho % de dias em uso de Octreotida CA, foi avaliado no ensaio clínico Vinik A. et al, 2016 (42) como alto risco de viés, conforme resultado abaixo:



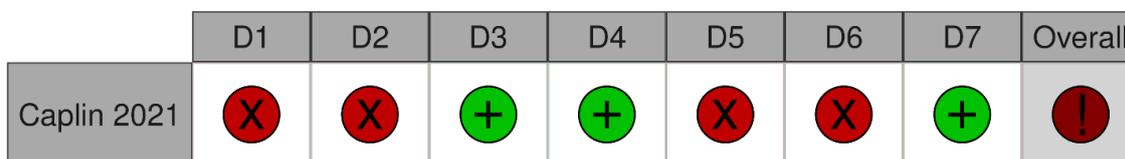
Figura 3 - Avaliação do risco de viés, segundo a ferramenta RoB2 - estudo Vinik A. et al, 2016 (42).

A sobrevida livre de progressão foi avaliada pelo estudo Caplin et al., 2014 (40), com alto risco de viés, conforme apresentado abaixo:



Figura 4 - Avaliação do risco de viés, segundo a ferramenta RoB2 - estudo Caplin M. et al, 2014 (40).

O estudo Caplin et al., 2021 (44) teve avaliação do risco de viés global como crítica para o desfecho sobrevida livre de progressão conforme figura 5 apresentado abaixo



Domínios avaliados:

- D1: Viés devido ao confundimento
- D2: Viés na seleção dos participantes
- D3: Viés na classificação das intervenções
- D4: Viés por desvio das intervenções pretendidas
- D5: Viés por dados faltantes
- D6: Viés na mensuração dos desfechos

Julgamentos:

- ! Crítico
- X Sério
- Moderado
- + Baixo

D7: Viés na seleção dos resultados relatado

Figura 5 - Avaliação do risco de viés, segundo a ferramenta ROBINS I – estudo Caplin et al., 2021 (44)



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136