Nota Técnica 348938

Data de conclusão: 16/05/2025 15:00:58

Paciente

Idade: 64 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Gabriel/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo D do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 348938

CID: C17 - Neoplasia maligna do intestino delgado

Diagnóstico: Neoplasia maligna do intestino delgado

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: EVEROLIMO

Via de administração: vo

Posologia: everolimo 10 mg - Tomar 1 comprimido VO 1x ao dia

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: RENAME

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: EVEROLIMO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: radioterapia, quimioterapia citotóxica e tratamento de suporte.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED**.**

Custo da Tecnologia

Tecnologia: EVEROLIMO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: EVEROLIMO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: EVEROLIMO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O everolimo é um imunossupressor inibidor da mTOR (do inglês, mammalian target of rapamycin) que, diferentemente de outros imunossupressores, inibe a proliferação celular e a produção de anticorpos. Após penetrar na célula, se liga a outra proteína (FKBP12 – FK binding protein), formando um complexo fármaco-proteína que inibe uma proteína citoplasmática mTOR envolvida na via de sinalização intracelular que coordena processos de crescimento, metabolismo, proliferação celular, autofagia e angiogênese. A inibição da mTOR promove a redução da síntese de proteínas, bloqueando a proliferação e diferenciação após a ativação celular, inibindo a proliferação das células do tumor (3).
A eficácia e segurança do everolimo para tumores neuroendócrinos gastrointestinais foram demonstrados em dois principais estudos de fase III (4).
Everolimo em associação a octreotide foi testado em tumores gastroenteropancreáticos funcionantes no ensaio clínico randomizado RADIANT-2, que randomizou 429 pacientes (randomização 2:1) para receberem esta combinação versus octreotide de liberação prolongada (LAR) isolado (5). A avaliação da sobrevida livre de progressão (SLP), desfecho primário do estudo, não demonstrou diferenças entre os grupos, porém um ajuste estatístico pré-determinado corrigiu os desbalanços da randomização e da censura e encontrou um p significativo, mostrando uma SLP superior no grupo do tratamento combinado (13,8 versus 8,3 meses; HR 0,6; p=0,0014). Além disso, uma análise pré-planejada de controle de síndrome funcionante mostrou uma queda significativa dos níveis de 5-hidroxi-indol-acetico urinário, mostrando potencial de controle da síndrome com perfil de toxicidade aceitável.
O RADIANT-4, um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego e multicêntrico de everolimo acrescido do “melhor tratamento de suporte” (BSC) versus placebo mais o BSC foi conduzido em pacientes com tumores avançados neuroendócrinos não funcionais de origem gastrointestinal ou pulmonar sem histórico ou sintomas ativos relacionados à síndrome carcinóide. A randomização foi estratificada pelo uso prévio de análogo da somatostatina, origem do tumor e classificação de desempenho da OMS (3). Pacientes com tumor neuroendócrino não funcional avançado, progressivo, bem diferenciado, de pulmão ou gastrintestinal foram randomizados (2:1) para everolimo ou placebo. O desfecho primário foi SLP. Os endpoints secundários incluíram a sobrevida global (SG), taxa de resposta objetiva (TRO), taxa de controle da doença (TCD) e segurança. No total 302 pacientes foram randomizados para everolimo (n=205) ou placebo (n=97). A mediana de SLP por revisão central foi de 11 meses (IC de 95% de 9,2 a 13,3) no braço que recebeu everolimo e 3,9 meses (IC de 95% de 3,6 a 7,4) no braço que recebeu placebo (HR=0,48; IC de 95% de 0,35 a 0,67; p<0,001). Por revisão central, a TRO foi de 2% (4 pacientes) do grupo everolimo versus 1% (1 paciente) do grupo placebo. A TCD foi maior com everolimo versus placebo (82 versus 65%).
Cabe comentar que a análise de sobrevida global dos estudos fica limitada pelo baixo poder do estudo para esse desfecho e também pelos altos níveis de cruzamento entre os grupos de

intervenção.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
EVEROLIMO	10 MG COM CT13 BL AL/AL X 28		R$ 8.302,35	R$ 107.930,55

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em abril de 2025 e com os dados da prescrição foi elaborada a tabela acima, estimando o custo de um ano de tratamento.
Agências estrangeiras de avaliação de tecnologias em saúde avaliaram o everolimo no contexto dos tumores neuroendócrinos metastáticos. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino unido, recomenda como opção para o tratamento de tumores neuroendócrinos metastáticos ou irressecáveis bem ou moderadamente diferenciados de origem pancreática em adultos com doença progressiva, assim como os tumores bem diferenciados (grau 1 ou grau 2) não funcionais irressecáveis ou TNEs metastáticos de origem gastrointestinal ou pulmonar em adultos com doença progressiva. A recomendação é condicionada a acordo comercial sigiloso, então as razões de custo-efetividade incremental específicas não foram descritas no relatório publicado; cita-se que, após desconto de preço e considerando os dados de efetividade dos ensaios clínicos acima citados, estima-se que a razão incremental de custo-efetividade (RCEI) fique abaixo de £30.000,00 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY) ganho (6).
O Comitê Pan-canadense de Revisão de Medicamentos Oncológicos (pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee pERC), órgão consultivo pan-canadense nomeado pelo o CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), avaliou o uso de everolimo como opção para o tratamento de tumores neuroendócrinos metastáticos ou irressecáveis bem ou moderadamente diferenciados de origem pancreática em adultos com doença progressiva, assim como os tumores bem diferenciados (grau 1 ou grau 2) não funcionais irressecáveis ou TNEs metastáticos de origem gastrointestinal ou pulmonar em adultos com doença progressiva (7). O comitê responsável reconheceu a efetividade da droga, e avaliou que há benefício no uso dessa tecnologia para essa situação. As melhores estimativas do modelo econômico estimam diferença de utilidade entre 0,270 a 0,868 QALYs. Como recomendações clínicas, indica o uso somente se confirmada a progressão por exames de imagem nos últimos seis meses e no paciente com bom perfil funcional, e ainda que o uso deve ser restrito até a progressão da doença ou toxicidade. Porém, o comitê de avaliação da tecnologia julgou que, ao preço submetido, o medicamento não poderia ser considerado custo-efetivo, e recomendou negociações de redução de preço que melhorassem o perfil de custo-efetividade da intervenção. O comitê determinou como “melhor estimativa” para a RCEI um valor de CAD $232,565.

A CONITEC não avaliou o everolimo para tratamento de neoplasia maligna neuroendócrina até o momento. Não foram encontrados estudos de custo-efetividade do everolimo neste cenário para a realidade brasileira.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de progressão, incerteza em relação a sobrevida global quando comparado com o tratamento com octreotide.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: EVEROLIMO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: É digno de nota que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar dos benefícios descritos no caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se na avaliação de benefícios a partir da literatura médica, a fim de evitar atribuições indevidas de causalidade. É importante constar que avaliações individuais são extremamente sujeitas a vieses, particularmente vieses de informação e de confusão; ainda, a ausência de cegamento possibilita interferência da relação médico-paciente na análise de benefícios. Tais limitações são reduzidas em, por exemplo, estudos comparados randomizados, nos quais possíveis variáveis de confusão estarão aleatoriamente igualmente distribuídas entre grupos, e o cegamento de avaliadores para os desfechos permitirá que sua avaliação seja isenta de vieses. Ou seja, no caso em tela, a partir dos princípios da medicina baseada em evidência, não é possível afirmar que o fármaco pleiteado seja o causador do benefício descrito de forma independente a outros fatores de confusão - e cabe constar, nem há no cenário em tela como extrapolar qual seria o real impacto clínico a médio e longo prazo da melhora observada.
Há evidências de benefício clínico do uso de everolimo em combinação com um análogo da somatostatina em pacientes portadores de tumor neuroendócrino metastático de origem gastrointestinal quanto à sobrevida livre de progressão, porém com incerteza sobre seu benefício em sobrevida global.
Além disso, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países recomendaram a sua incorporação apenas após acordo de redução de preço.
O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para sua doença. No entanto, frente a ausência e dados de sobrevida global; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. Hainsworth JD, Greco FA, Strosberg JR. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2022 [citado 19 de maio de 2023]. Neuroendocrine neoplasms of unknown primary site. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/neuroendocrine-neoplasms-of-unknown-primary-site
2. 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. julho de 2017;46(6):707–14.
3. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet Lond Engl. 9 de agosto de 2008;372(9637):449–56.
4. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Lond Engl. 10 de dezembro de 2011;378(9808):2005–12.
5. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Lond Engl. 5 de março de 2016;387(10022):968–77.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Everolimus and sunitinib for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours in people with progressive disease [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta449
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Afinitor for Neuroendocrine tumors of Gastrointestinal or Lung origin [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.cadth.ca/afinitor-neuroendocrine-tumors-gastrointestinal-or-lung-origin-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente portador de carcinoma neuroendócrino de intestino delgado com metástases ganglionares e hepáticas, não passíveis de ressecção cirúrgica. Apresenta síndrome carcinóide. Inicialmente, pleiteou octreotide, concedido por antecipação de tutela em maio de 2023 (Evento 14, DESPADEC1), com progressão de lesões hepáticas em agosto de 2024. Em setembro de 2024, pleiteou uso de everolimo, também deferido por antecipação de tutela em outubro de 2024. Em novembro do mesmo ano, pleiteou o suplemento peptmanen 1,5, tendo a tutela de urgência indeferida (Evento 109, DESPADEC1). Neste contexto, pleiteia a continuidade do tratamento com everolimus.
Os tumores neuroendócrinos (TNEs) são neoplasias heterogêneas com comportamento biológico, aparência histológica e resposta ao tratamento variáveis. Alguns exemplos desses tumores incluem os TNEs bem diferenciados do trato gastrointestinal e pâncreas, câncer medular de tireoide e feocromocitomas. Geralmente, esses tumores crescem lentamente e produzem hormônios ou substâncias vasoativas. O diagnóstico dos TNEs é geralmente feito

por meio de exames anatomopatológicos que identificam a aparência histológica característica (1).

O prognóstico dos TNEs depende de fatores como estágio da doença, localização do tumor, presença de metástases e grau de diferenciação celular. Alguns subtipos bem diferenciados têm um prognóstico relativamente melhor em comparação com tumores pouco diferenciados ou de alto grau (1). A presença de metástases também influencia o prognóstico, sendo que pacientes com metástases à distância geralmente têm um prognóstico desfavorável. É importante ressaltar que o prognóstico individual pode variar e deve ser discutido com o médico responsável, considerando as características específicas de cada caso.

O tratamento desses tumores varia de acordo com a situação clínica de cada paciente. Para lesões localizadas, como a lesão primária suspeita ou metástases hepáticas, a opção pode ser a terapia local, como ressecção cirúrgica. Em casos de doença hepática predominante, podem ser consideradas terapias não cirúrgicas direcionadas ao fígado. Para pacientes com metástases à distância, existem várias opções terapêuticas, incluindo o uso de análogos de somatostatina para controlar a secreção hormonal, bem como medicamentos como everolimo, radioterapia e quimioterapia, dependendo das características específicas do tumor e da resposta individual do paciente (2).