Nota Técnica 353816

Data de conclusão: 26/05/2025 18:21:38

Paciente

Idade: 34 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Garibaldi/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 353816

CID: E24.0 - Síndrome de Cushing dependente da hipófise

Diagnóstico: síndrome de Cushing dependente da hipófise

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Descrição: Osilodrostate

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Osilodrostate

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: cabergolina, cetoconazol, tratamentos cirúrgicos (cirirgia hipofisária ou adrenalectomia bilateral) e radioterapia.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Osilodrostate

Custo da tecnologia:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
OSILODROSTATE	1 mg, comprimidos	6012	R$ 16.092,80	R$ 193.113,60

* Valor estimado em orçamento anexado pela parte autora (Evento 1, ORÇAM13, Página 1). Valor e quantidade para 1 caixa do tratamento e aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP). Os valores já contemplam custos com frete e despachante.
O custo acima foi estimado com base em orçamento anexado pela parte autora.
Até o presente momento, a tecnologia não foi avaliada pela CONITEC. Não foram encontradas informações acerca de custo-efetividade do medicamento emitidas por agências internacionais (NICE e CADTH). Também não foram encontradas análises econômicas sobre o uso desta tecnologia no tratamento da síndrome de Cushing.

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Osilodrostate

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O osilodrostate é um potente inibidor oral reversível do citocromo P450 11B1, mitocondrial (11?-hidroxilase), enzima responsável por catalisar a etapa final da síntese de cortisol no córtex adrenal. Ao inibir essa enzima, o osilodrostate reduz a produção de cortisol, o principal hormônio associado à síndrome de Cushing, ajudando a normalizar seus níveis elevados no organismo e aliviando os sintomas relacionados a essas condições (9).
O estudo pivotal que avaliou o uso de osilodrostate no tratamento da doença de Cushing é chamado de LINC 3 e trata-se de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, dividido em quatro períodos (10). Participaram pacientes com idades entre 18 e 75 anos, com doença de Cushing persistente ou recorrente confirmada. Esses pacientes já haviam passado por cirurgia ou radioterapia pituitária, ou foram recentemente diagnosticados e recusaram a cirurgia, ou não eram candidatos a ela.
No primeiro período, todos os participantes iniciaram o uso de osilodrostate em comprimidos orais revestidos, com ajustes a cada duas semanas com base na concentração média de cortisol livre na urina de 24 horas e na segurança do tratamento, até a semana 12. No segundo período (da semana 13 a 24) o medicamento era mantido na mesma dose do período 1. No período 3, começando na semana 26, os participantes que tiveram uma concentração média de

cortisol livre na urina de 24 horas menor ou igual ao limite superior na semana 24, sem titulação após a semana 12, foram designados aleatoriamente (1:1) para continuar com osilodrostate ou mudar para placebo por 8 semanas. No período 4, semanas 35-48, todos os participantes receberam osilodrostat até o fim do estudo principal. O desfecho primário foi a proporção de participantes com resposta completa (ou seja, concentração média de cortisol livre na urina de 24 horas abaixo do limite susperior) no final do período de retirada randomizado (semana 34), sem titulação ascendente de dose do medicamento durante este período. Mais pacientes mantiveram uma resposta completa com osilodrostate versus placebo na semana 34 (31 [86%] vs 10 [29%]; razão de chances 13,7 [IC95% 3,7 a 53,4]; P<0,0001). Na semana 24, 72 (53%; IC95% 43,9 a 61,1) de 137 pacientes mantiveram uma resposta completa sem titulação após a semana 12. Os eventos adversos mais comuns (ou seja, ocorreram em >25% dos participantes) foram náusea (57 [42%]), dor de cabeça (46 [34%]), fadiga (39 [28%]) e insuficiência adrenal (38 [28%]). Hipocortisolismo ocorreu em 70 (51%) pacientes e eventos adversos relacionados aos precursores do hormônio adrenal ocorreram em 58 (42%) pacientes. Um paciente morreu, não relacionado ao medicamento do estudo, após a fase principal do estudo.

Um período de extensão deste estudo foi posteriormente publicado, com demonstração de resultados semelhantes e possibilitaram avaliar também melhora em desfechos clínicos como qualidade de vida e parâmetros metabólicos e cardiovasculares (11-13).

Dentre as limitações do estudo, destaca-se o curto período de retirada randomizada (8 semanas), que pode ser insuficiente para confirmar se a suspensão do osilodrostate levaria a piora dos sinais clínicos e sintomas do hipercortisolismo. Além disso, boa parte do estudo foi aberta e o comparador foi com placebo na retirada cegada. Por fim, quase todos os participantes utilizaram medicamentos concomitantes, como anti-hipertensivos e antidiabéticos, e não se pode excluir a possibilidade de que esses medicamentos tenham influenciado alguns dos resultados do estudo.

Uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2021 avaliou a eficácia e a segurança de diversos medicamentos no tratamento da síndrome de Cushing, incluindo pasireotida, cabergolina, cetoconazol, levocetoconazol, metirapona, osilodrostate e temozolomida. Os principais desfechos analisados foram o controle da síndrome, eventos adversos e a redução do cortisol urinário (14). No total, 29 estudos, controlados e não controlados, foram incluídos na análise. Apenas um estudo com osilodrostate atendeu aos critérios de inclusão. Os resultados mostraram que a cabergolina alcançou controle da síndrome em 35% dos casos, pasireotida em 44%, cetoconazol em 41%, metirapona em 66%, e osilodrostate em 66,4%. Devido à escassez de estudos controlados, não foi possível determinar a superioridade de um medicamento sobre outro.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: controle da síndrome de Cushing com redução dos níveis de cortisol e melhora de desfechos clínicos relacionados a esta doença.

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

Conclusão

Tecnologia: Osilodrostate

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso de osilodrostate no tratamento de pacientes com doença de Cushing que não podem ser submetidos a cirurgia ou que não responderam a este tratamento leva a

diminuição dos níveis de cortisol, com provável melhora em desfechos clínicos. Estes benefícios são oriundos de um único ensaio clínico, de boa qualidade metodológica e foram somente demonstrados quando o medicamento foi comparado com placebo. Não há comparação desta tecnologia com tratamentos ativos (sejam eles farmacológicos ou cirúrgicos).
Por fim, e apesar da ausência de estudos de custo-efetividade, trata-se de um medicamento de alto custo que mesmo em decisão individual representa impacto orçamentário significativo.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: Juszczak A, Morris D, Grossman A. Cushing's Syndrome. [Updated 2021 Jan 5]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279088/
Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. Endocr Rev. 1998;19(5):647–72.
Storr HL, Chan LF, Grossman AB, Savage MO. Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances. Trends Endocrinol Metab. 2007;18(4):167–74.
Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. Clin Endocrinol (Oxf). 1994;40(4):479–84.
Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(1):117–23.
Dahia PL, Grossman AB. The molecular pathogenesis of corticotroph tumors. Endocr Rev. 1999;20(2):136–55.
Kosmin M, Fersht N. Radiotherapy for Pituitary Tumors. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA)2000.
Plowman PN. Pituitary adenoma radiotherapy-when, who and how? Clin Endocrinol (Oxf). 1999;51(3):265–71.
Yuen KCJ. Osilodrostat: A Review of Recent Clinical Studies and Practical Recommendations for its Use in the Treatment of Cushing Disease. Endocr Pract. 2021 Sep;27(9):956-965. doi: 10.1016/j.eprac.2021.06.012. Epub 2021 Aug 10. PMID: 34389514.
Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, Bertagna X, Findling J, Shimatsu A, Gu F, Auchus R, Leelawattana R, Lee EJ, Kim JH, Lacroix A, Laplanche A, O'Connell P, Tauchmanova L, Pedroncelli AM, Biller BMK; LINC 3 investigators. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Sep;8(9):748-761. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30240-0. Epub 2020 Jul 27. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Aug 5;: PMID: 32730798.
Fleseriu M, Newell-Price J, Pivonello R, Shimatsu A, Auchus RJ, Scaroni C, Belaya Z, Feelders RA, Vila G, Houde G, Walia R, Izquierdo M, Roughton M, Pedroncelli AM, Biller BMK. Long-term outcomes of osilodrostat in Cushing's disease: LINC 3 study extension. Eur J Endocrinol. 2022 Sep 16;187(4):531-541. doi: 10.1530/EJE-22-0317. PMID: 35980235; PMCID: PMC9513654.
Gadelha M, Snyder PJ, Witek P, Bex M, Belaya Z, Turcu AF, Feelders RA, Heaney AP, Paul M, Pedroncelli AM, Auchus RJ. Long-term efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease: results from the LINC 4 study extension. Front Endocrinol (Lausanne). 2023

Aug 23;14:1236465. doi: 10.3389/fendo.2023.1236465. PMID: 37680892; PMCID: PMC10482037.
Fleseriu M, Biller BMK. Treatment of Cushing's syndrome with osilodrostat: practical applications of recent studies with case examples. Pituitary. 2022 Dec;25(6):795-809. doi: 10.1007/s11102-022-01268-2. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36002784; PMCID: PMC9401199.
Simões Corrêa Galendi J, Correa Neto ANS, Demetres M, Boguszewski CL, Nogueira VDSN. Effectiveness of Medical Treatment of Cushing's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Sep 17;12:732240. doi: 10.3389/fendo.2021.732240. PMID: 34603209; PMCID: PMC8485729.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme o laudo médico anexado aos autos (Evento 1, LAUDO5, Página 1), a autora foi diagnosticada com adenoma hipofisário, confirmado por exame anatomopatológico, e com doença de Cushing associada ao adenoma. Após a realização de duas cirurgias por via transesfenoidal, em 2008 e 2012, foi submetida a tratamento com cetoconazol em dose plena (1200 mg por dia) e, posteriormente, ao uso de cabergolina (até 3 mg/semana), obtida por meio de antecipação de tutela, e pasireotida. Contudo, os medicamentos mostraram-se ineficazes no controle da condição, resultando no aumento dos níveis de cortisol e no surgimento de cólicas biliares. Atualmente, a paciente faz uso de cetoconazol associado à cabergolina, ambos em dose plena. Apesar do tratamento, persiste com hipercortisolismo e desenvolveu diabete melito. De acordo com o relatório médico, uma terceira cirurgia ou tratamento com radioterapia foram desaconselhados devido ao baixo potencial de sucesso e ao elevado risco de complicações, como hipopituitarismo. Diante disso, foi prescrito à autora o medicamento osilodrostate, cuja obtenção judicial é pleiteada pela parte autora.
A síndrome de Cushing ocorre quando o corpo é exposto por um longo período a altos níveis de certos hormônios chamados glicocorticoides. Normalmente, o cortisol, um desses hormônios, é liberado pelo corpo em um ciclo diário regular. Quando esse ciclo é interrompido e ocorre falha no sistema natural de regulação do corpo (o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal), há exposição prolongada ao cortisol em excesso, resultando na síndrome de Cushing endógena (1). A condição também pode ser causada pelo uso excessivo de medicamentos com propriedades semelhantes aos glicocorticoides, caracterizando a síndrome de Cushing exógena. Essa forma é a causa mais comum da condição, frequentemente associada ao tratamento de doenças crônicas, como asma ou doenças reumatológicas (1).
As causas da síndrome de Cushing podem ser divididas em duas categorias principais: dependentes e independentes do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Nas formas dependentes de ACTH, ocorre produção excessiva desse hormônio, levando a níveis elevados de glicocorticoides no sangue, frequentemente acompanhados por aumento nos níveis de hormônios sexuais masculinos. Por outro lado, as formas independentes de ACTH incluem condições caracterizadas por baixos níveis de ACTH no sangue, causados pela hipersecreção de hormônios adrenais ou pelo uso excessivo de medicamentos à base de glicocorticoides (2,3).
A doença de Cushing, uma forma endógena da síndrome de Cushing, é a mais comum e resulta de um problema na hipófise. Afeta predominantemente mulheres entre 25 e 40 anos (4,5) e geralmente é causada por um adenoma corticotrófico na hipófise. Outros tipos de

tumores hipofisários podem contribuir, mas são menos comuns (6). O diagnóstico da síndrome de Cushing pode ser desafiador devido à presença de sintomas inespecíficos, como fadiga, depressão, obesidade, hipertensão, crescimento excessivo de pelos e irregularidades menstruais (1).

O tratamento da síndrome de Cushing tem como objetivo tratar a causa subjacente. A cirurgia é frequentemente a primeira escolha para a remoção de tumores na hipófise ou nas glândulas adrenais, visando a cura da condição e a correção dos efeitos do excesso de cortisol. No entanto, o tratamento varia de acordo com as necessidades específicas de cada paciente e pode incluir radioterapia ou terapia medicamentosa, conforme decisão conjunta entre médico e paciente (7,8).