NOTA TÉCNICA Nº 2300-A/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

1.1. Solicitante: [redacted]
1.2. Processo nº 5000161-42.2025.4.03.6138
1.3. Data da Solicitação: 29/05/2025
1.4. Data da Resposta: 02/07/2025

2.Requerido:

SAÚDE PÚBLICA

3. Paciente

3.1. Data de Nascimento/Idade: 16/02/1992 – 33 anos
3.2. Sexo: Masculino
3.3. Cidade/UF: Barretos/SP
3.4. Histórico da doença: Carcinoma Medular de Tireoide – CID C73

4. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

Na Decisão, o Magistrado pede esclarecimento dizendo...

"o parecer NATJUS NT 2300/2025 foi desfavorável à concessão do medicamento para tratamento da patologia que acomete o autor (Carcinoma Medular de Tireoide – CID C73). Dessa forma, diante da contradição entre os pareceres, determino nova solicitação de Nota Técnica, através do sistema NATJUS, visando esclarecer se:

O medicamento VANDETANIBE (CAPRELSA) é eficaz para o tratamento do autor (Carcinoma Medular de Tireoide – CID C73)?

Já houve apreciação pela CONITEC sobre a possibilidade de inclusão do medicamento no SUS e quais os eventuais motivos para a não inclusão, em caso de ter havido apreciação?"

Não há avaliação da CONITEC para a medicação demandada para o caso em tela.

5. Descrição da Tecnologia

5.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
VANDETANIBE (Caprelsa) – 300mg ao dia	VANDETANIBE	1832603260025	NÃO	Radioterapia, quimioterapia citotóxica.	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
VANDETANIBE	CAPRELSA	SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA	300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30	R$ 18.757,39	300mg ao dia	R$ 225.088,68
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R$ 225.088,68		
MÉDICO PRESCRITOR				**SAÚDE PÚBLICA**		

* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Súmula nº 60 do STF.

5.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 06/2025.

5.3. Recomendações da CONITEC: Não há avaliação da CONITEC para a medicação demandada para o caso em tela.

6. Discussão e Conclusão

6.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O carcinoma medular de tireoide (CMT) origina-se das células parafoliculares ou células C da tireoide e corresponde a 3-4% das neoplasias malignas da glândula.

O CMT apresenta-se na forma esporádica ou hereditária (20-25%). Na forma familiar, é um dos componentes da síndrome genética neoplasia endócrina múltiplo tipo 2 (NEM 2). Mutações ativadoras no proto-oncogene RET são responsáveis pela forma hereditária da neoplasia e o diagnóstico molecular é fundamental no manejo do CMT. Na forma esporádica, cerca de 50% dos casos apresentam mutações somáticas do gene RET.

O CMT é um tumor indolente, apresentando-se como nódulo único na maioria dos casos esporádicos, enquanto no CMT hereditário é geralmente multicêntrico. O diagnóstico tende a ser tardio (geralmente na 5ª ou 6ª década de vida) nas formas esporádicas do tumor. Metástases em linfonodos cervicais são detectadas em cerca de 50% dos pacientes ao diagnóstico, enquanto metástases distantes ocorrem em 20% dos casos.

A intervenção cirúrgica precoce oferece a única possibilidade de cura. A taxa de sobrevida em 10 anos para pacientes com tumor restrito à glândula é aproximadamente 95%, enquanto em pacientes com metástases a distância varia de 15 a 40%. Durante a avaliação pré-cirúrgica, considera-se que o CMT se encontra restrito à tireoide quando não existem evidências de acometimento neoplásico adjacente, metástases cervicais ou metástases a distância. Nesses casos, o tratamento cirúrgico indicado é a tireoidectomia total com esvaziamento profilático (eletivo) do compartimento central. Na presença de doença locorregional, a tireoidectomia total é indicada associando-se o esvaziamento dos linfonodos do compartimento central. O esvaziamento da cadeia linfonodal lateral é indicado na presença ou suspeita de metástases (Recomendação B). Na presença de doença avançada localmente e/ou metástase a distância, deve-se indicar um procedimento menos agressivo, visando manter o controle local da doença.

A agência NICE recomenda o cabozantinibe como uma opção para o tratamento do cancro medular da tiroide progressivo em adultos com doença irressecável, localmente avançada ou metastática, apenas se a empresa fornecer ao cabozantinibe o desconto acordado no esquema de acesso do paciente. A agência não recomendou a incorporação do medicamento vandetanibe para o tratamento do carcinoma medular de tireoide. As estimativas de custo-eficácia do vandetanibe em comparação com os melhores cuidados de suporte ou com o cabozantinibe são muito mais altas do que o que o NICE normalmente considera um uso aceitável dos recursos do NHS. O vandetanibe não atende aos critérios de fim de vida do NICE ou do Fundo de Medicamentos contra o Câncer. Portanto, não pode ser recomendado como uma utilização custo-efetiva dos recursos do NHS.

Vandetanibe

a. Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC)

Agentes antineoplásicos

b.Nomes comerciais

Caprelsa ®

c. Indicações

O medicamento vandetanibe é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático.

d.Informações sobre o medicamento

Os medicamentos oncológicos pertencem a Assistência Oncológica, dessa forma não integram a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Em relação a assistência oncológica, o medicamento vandetanibe não está citado nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia do Ministério da Saúde.

Sobre Nota Técnica 2300/2025

Existem diferentes e seus respectivos profissionais que analisam evidências científicas para a elaboração de pareceres técnicos.

A nota técnica 2300/2025 foi elaborado a partir da análise direta das evidências científicas sobre o tema, dialogando com o relatório médico e outros documentos compartilhados sobre o caso em questão. Não foram analisados os eventuais outros pareceres técnicos que discorreram sobre o mesmo medicamento para a elaboração daquele documento, uma vez que isso não representaria uma apreciação científica apropriada.

O parecer anterior aponta que foram identificados um ensaio clínico de fase II e um ensaio clínico de fase III. Ensaios de fase II servem à ciência para identificação de eventos adversos, tolerabilidade, comparação de diferentes doses. A partir daí são desenvolvidos ensaios de fase III, os quais devem estabelecer desfechos específicos para serem estudados. Desfecho primário é aquele sobre o qual a metodologia estatística se debruça para elaborar o desenho de um estudo científico. Idealmente, um desfecho primário deveria ser muito relevante. Por exemplo, se há um estudo avaliando um tratamento novo para infarto agudo do miocárdio, um desfecho primário apropriado poderia ser "mortalidade por doença cardiovascular".

O desfecho SOBREVIDA GLOBAL representa o tempo de sobrevida de uma determinada pessoa, tendo a morte por qualquer etiologia que seja como o fim desse tempo. Esse é o grande desfecho de interesse quando se discute um tratamento anti-

neoplásico. Se um medicamento consegue gerar ganho de SOBREVIDA GLOBAL significa que o medicamento consegue deixar a pessoa com câncer viva por mais tempo. Já o desfecho SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO representa o tempo até que um determinado tumor aumente de tamanho em certa porcentagem, por exemplo. Esse desfecho não é de fato relevante quando se discute uma neoplasia, particularmente, uma neoplasia avançada, isso ocorre porque o tamanho de crescimento de um tumor não se correlaciona com a sobrevida de um paciente com câncer, ou seja, o paciente pode manter um tumor num tamanho estável e falecer em um mesmo período de tempo que um outro paciente que não recebeu o medicamento.

O estudo de fase III publicado utilizou um desfecho chamado SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO. Esse tipo de desfecho é designado apenas em doenças oncológicas e nenhum outro tipo de doença. Essa terminologia pode causar confusão em muitos profissionais e alguns autores sugerem que talvez essa confusão seja intencional para favorecer que certos medicamentos sejam mais bem avaliados perante a profissionais assistenciais e até junto à sociedade.

Os resultados resumidos pelos próprios autores do ensaio clínico de fase III são:
Between December 2006 and November 2007, 331 patients (mean age, 52 years; 90% sporadic; 95% metastatic) were randomly assigned to receive vandetanib (231) or placebo (100). At data cutoff (July 2009; median follow-up, 24 months), 37% of patients had progressed and 15% had died. The study met its primary objective of PFS prolongation with vandetanib versus placebo (hazard ratio [HR], 0.46; 95% CI, 0.31 to 0.69; P < .001). Statistically significant advantages for vandetanib were also seen for objective response rate (P < .001), disease control rate (P = .001), and biochemical response (P < .001). Overall survival data were immature at data cutoff (HR, 0.89; 95% CI, 0.48 to 1.65). A final survival analysis will take place when 50% of the patients have died. Common adverse events (any grade) occurred more frequently with vandetanib compared with placebo, including diarrhea (56% v 26%), rash (45% v 11%), nausea (33% v 16%), hypertension (32% v 5%), and headache (26% v 9%).

Em tradução livre:

“Entre dezembro de 2006 e novembro de 2007, 331 pacientes (idade média, 52 anos; 90% esporádicos; 95% metastáticos) foram aleatoriamente designados para receber vandetanibe (231) ou placebo (100). No ponto de corte dos dados (julho de 2009; acompanhamento mediano, 24 meses), 37% dos pacientes progrediram e 15% morreram. O estudo atingiu seu objetivo primário de prolongamento da SLP (sobrevida livre de progressão) com vandetanibe versus placebo (razão de risco [HR], 0,46; IC 95%, 0,31 a 0,69; P < 0,001). Vantagens estatisticamente significativas para vandetanibe também foram observadas para taxa de resposta objetiva (P < 0,001), taxa de controle da doença (P = 0,001) e resposta bioquímica (P < 0,001). Os dados de sobrevida global eram imaturos no

ponto de corte dos dados (HR, 0,89; IC 95%, 0,48 a 1,65). Uma análise final de sobrevida será realizada quando 50% dos pacientes tiverem falecido. Eventos adversos comuns (qualquer grau) ocorreram com mais frequência com vandetanibe em comparação com placebo, incluindo diarreia (56% vs. 26%), erupção cutânea (45% vs. 11%), náusea (33% vs. 16%), hipertensão (32% vs. 5%) e cefaleia (26% vs. 9%).”

Pode-se notar claramente no texto que o estudo foi negativo para o desfecho sobrevida global, ou seja, não houve diferença no desfecho morte. Também pode-se notar claramente que o texto começa afirmando que o medicamento teve benefício para o seu desfecho primário, o qual foi sobrevida livre de progressão da doença.

Sendo assim, o medicamento foi eficaz para controlar o tamanho do tumor, mas nas pessoas que receberam o medicamento houve alteração do desfecho morte. Ao mesmo tempo, os pacientes que receberam o medicamento tiveram mais eventos adversos.

6.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Não há evidência científica de que o medicamento gere ganho de sobrevida global ou de qualidade de vida.

6.3. Parecer

( ) Favorável
(x) Desfavorável

6.4. Conclusão Justificada:

O embasamento deste parecer foi detalhado nos campos anteriores e no documento prévio elaborado sobre este mesmo caso.

Este NATJUS mantém o parecer desfavorável à demanda, pois não há evidências claras de aumento da sobrevida global.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?
( ) SIM, com potencial risco de vida
( ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função
(x) NÃO

6.5. Referências bibliográficas:

Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, Moley J, Pfister D, Sosa JA, Skinner M, Krebs A, Vasselli J, Schlumberger M. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2010 Feb 10;28(5):767-72. doi: 10.1200/JCO.2009.23.6604. Epub 2010 Jan 11. PMID: 20065189; PMCID: PMC2834392.

Mohyuddin GR, Goodman AM, Knopf K. Perils of Ignoring Overall Survival in Interpreting the Myeloma Literature. J Clin Oncol. 2022 Jan 1;40(1):105-106. doi: 10.1200/JCO.21.01580. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34652953.

Diretrizes de tratamento da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica- SBOC. Capítulo " Carcinoma medular de tireóide". Publicado em 03/06/2023. https://sboc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2023/finalizadas/Dire trizes-SBOC-2023---Tireoide-Medular-v3-FINAL.pdf acesso em 09-12-2023.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Thyroid Carcinoma Version 4.2023 — August 16, 2023 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf acesso em 09-12-2023.

Debora R. Siqueira, Marco A. V. Kulcsar, Alfio J. Tincani, e Glaucia M. F. S. Mazeto, Ana Luiza Maia, Lea M. Z. Maciel. Diagnóstico, tratamento e seguimento do carcinoma medular de tireoide: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.Consenso • Arq Bras Endocrinol Metab 58

6.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.
https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais
A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteada pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar
A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**: destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica**: financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**: este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP