



NOTA TÉCNICA NÚMERO 323

Solicitante: Juiz Dr. Edisio Meira Tejo Neto
da 01ª Vara da Comarca de Pacajus

Número do processo: 0003994-
13.2019.8.06.0136

Data: 11/10/2019

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	2-4
3. Eficácia do medicamento-----	4-6
4. Evidências científicas-----	6-11
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	11-12
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	12
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	13
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	13-16
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	16
10. Custo da medicação-----	17
11. Conclusões-----	18-22
12. Referências-----	22-24



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de paciente do sexo feminino, 43 anos, com diagnóstico de tumor neuroendócrino primário de pâncreas (CID 10 C25=neoplasia maligna da cabeça do pâncreas), estágio clínico IV, com metástases hepáticas, sem indicação cirúrgica, que já se submeteu a procedimento quimioterápico sem sucesso e com histórico de cirurgia anterior de derivação bílio-digestiva, que apresenta cintilografia com captação de somatostatina em fígado e pâncreas, sendo solicitado o tratamento com sandostatina (Sandostatin LAR® 30mg 01amp IM/mês) ou lanreotida (Somatuline autogel® 120mg/01 amp SC/mês).

2) Considerações teóricas

Os tumores neuroendócrinos (TNEs) gastrintestinais e do pâncreas constituem um grupo heterogêneo de tumores com origem no sistema neuroendócrino difuso do trato gastrintestinal e de células neuroendócrinas ou pluripotentes do pâncreas. A maioria ocorre no jejuno, íleo, cólon e reto. As prevalências variam de 20 a 35 por 100.000, enquanto as incidências entre 2,5 a 5,25 por 100.000 pessoas/ano.

A histopatologia tumoral, o tamanho e a extensão, comprometimento locorregional e presença de metástases hepáticas são fundamentais para o diagnóstico, prognóstico e para o planejamento da conduta terapêutica.



Essas características influenciam na sobrevida global. Dessa forma, os tumores podem ser classificados em diferenciados de grau 1 (G1) e grau 2 (G2) ou pouco diferenciados de grau 3 (G3) e ainda nos estádios I a IV de acordo com comprometimento locorregional e presença de metástase.

Os tumores mais diferenciados, em estádios menores e sem metástases hepáticas tem melhor prognóstico com maior sobrevida global. Esses tumores em função de suas características geralmente não são diagnosticados até que a doença envolva outros órgãos (dor e obstrução) ou na presença de metástases hepáticas, com prejuízo ao funcionamento desse órgão. **A mediana da sobrevida global em indivíduos com tumores bem ou moderadamente diferenciados e com metástases distantes é de 33 meses.**

O hormônio peptídeo cíclico somatostatina (SST) é naturalmente produzido no corpo humano, principalmente no sistema nervoso central, no pâncreas e no trato gastrointestinal. Em muitos pacientes com TNEs, a hipersecreção de neuropeptídeos representa um grande problema clínico.

O Sandostatin LAR® apresenta como substância ativa a octreotida, derivado sintético da somatostatina, que atua como inibidor da liberação de hormônio do crescimento, glucagon e insulina. A octreotida está indicada no alívio dos sintomas associados com tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais: Tumores carcinoides com características da síndrome carcinoide, VIPomas, Glucagonomas, Gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison, geralmente em associação com terapia inibidores da bomba de prótons ou com antagonista-H2, com ou sem antiácidos, Insulinomas, para controle pré-operatório de hipoglicemia e terapia de manutenção e GHRHomas.



Somatuline autogel® é uma formulação de liberação prolongada de acetato de lanreotida. Trata-se de octapeptídeo, pertencente à classe dos análogos da somatostatina (SSA).

Os efeitos antiproliferativos dos análogos da somatostatina são alcançados através da indução de parada do ciclo celular ou apoptose através de proteínas tirosina fosfatases ou possivelmente inibindo a liberação de fatores de crescimento. Existem perfis de receptores característicos de certos tumores. Tumores neuroendócrinos expressam os receptores de somatostatina 2 e 5, o que os torna alvos da terapia por meio de certos análogos da somatostatina.

As terapias disponíveis para o tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos metastáticos, segundo as Diretrizes para o Manejo de Tumores Neuroendócrinos pelo Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais são:

1. **Cirurgia** - A ressecção do TNE primário pancreático ou gástrico no cenário de doença metastática não é recomendada.
 - a. No entanto, pacientes com TNEs G1 e G2 apresentando metástases limitadas ao fígado podem ser considerados para ressecção de todo o tumor. Para obter a ressecção R0, a ablação combinada por radiofrequência deve ser considerada para controle local. Em geral, lesões hepáticas ressecáveis são aquelas que podem ser extraídas com margens livres e mantêm pelo menos dois segmentos hepáticos contíguos e seus pedículos vasculares e drenagem biliar e venosa. Nesses casos, técnicas de preservação parenquimatosa, como



embolização portal e hepatectomia estadiada, devem ser discutidas com uma equipe cirúrgica experiente

- b. Tratamento cirúrgico das metástases hepáticas: recomendações para doença hepática predominante irressecável
 - i. Cirurgia de debulking - Recomendado para pacientes com bom status de desempenho, TNEs funcionais e bem diferenciados, com doença hepática predominante e síndrome clínica mal controlada, apesar das terapias sistêmicas e / ou locorregionais.

2. Embolização e quimioembolização

- a. A embolização e a quimioembolização hepáticas são seguras e são indicadas na doença hepática metastática inoperável sintomática [IIB] ou na doença assintomática, mas progressiva [IIIC].
- b. As contraindicações para embolização hepática são cirurgias pancreáticas e / ou biliares anteriores, trombose de veias portais e pacientes com disfunção hepática moderada a grave.

3. Radioembolização

- a. A radioembolização com ⁹⁰Ítrio pode ser usada como tratamento de resgate para doença hepática progressiva, mas deve ser usada apenas em casos selecionados de pacientes com TNEs G1 e G2, que possuem boa reserva hepática e que foram previamente tratados com terapias locorregionais e sistêmicas [IIIC].



4. Análogos da somatostatina como terapia antitumoral versus espera vigilante

- a. Os análogos da somatostatina são o tratamento sistêmico de primeira linha preferido para tumores gastropancreáticos bem diferenciados progressivos inoperáveis e avançados, com Ki67 <10% [IB].

5. Interferon α

- a. O interferon- α pode ser usado em casos de TNEs bem diferenciados, progressivos e resistentes a SA

6. Quimioterapia

- a. Indicada em pacientes com NET pancreática progressiva radiológica e / ou sintomática [IIB] ou que esgotaram outras opções de tratamento [IID].
- b. a quimioterapia com temozolomida e capecitabina, capecitabina e oxaliplatina, FOLFOX, dacarbazina ou estreptozotocina isolada ou associada com 5-fluoracil é de eficácia limitada com taxas de resposta de 30 a 40%. Para os tumores pancreáticos a indicação é na doença com progressão clínica ou radiológica e nos gastrintestinais quando há falhas de outras opções terapêuticas com doença progressiva.

3) Eficácia do medicamento

O SANDOSTATIN LAR® (acetato de octreotida) tem indicações em bula aprovada pela ANVISA:

- Tratamento de pacientes com acromegalia



- Tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos funcionais: Tumores carcinoides com características da síndrome carcinoide; VIPomas; Glucagonomas; Gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison; Insulinomas, para controle pré-operatório de hipoglicemia e para terapia de manutenção; GHRHomas.
- Tratamento de pacientes com tumores neuroendócrinos avançados de *midgut* ou cuja localização primária do tumor seja desconhecida.

Somatuline autogel® é uma formulação de liberação prolongada de acetato de lanreotida. Trata-se de octapeptídeo, pertencente à classe dos análogos da somatostatina (SSA). A indicação de bula é para tratamento de acromegalia e tumores neuroendócrinos/ carcinoides.

4) Evidências científicas

Até 90% dos tumores neuroendócrinos (NETs) gastroenteropancreáticos (GEP) transportam receptores de somatostatina na membrana e, portanto, são considerados candidatos à terapia baseada em análogos da somatostatina (SSAs). Embora inicialmente usados no tratamento da síndrome carcinoide para inibir a liberação de neuropeptídeos ou aminas bioativas, vários ensaios entretanto revelaram um efeito dos SSAs na proliferação de células tumorais. Desde a sua introdução, vários estudos de fase II, bem como séries de casos, demonstraram altas taxas de estabilização da doença após o tratamento com SSAs e sugeriram que o tratamento com SSA pode prolongar a sobrevida global e livre de progressão nos NETs.

Os dados dos arquivos de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (***Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)***), com sede nos EUA, sugeriram resultados significativamente melhores de pacientes com NET, tratados entre 1988 e 2004, quando comparados com aqueles tratados entre 1973 e 1987, provavelmente associados à introdução de octreotida no tratamento de pacientes com NETs. Embora, em todos esses estudos, respostas radiológicas objetivas, levando potencialmente a uma sobrevivência



prolongada, tenham sido raramente relatadas (<5% dos casos), quase 50% de todos os pacientes apresentaram estabilização do tumor.

Arnold et al. relataram o resultado de 103 pacientes com NET metastático que foram tratados com octreotida (600 µg por dia) até a progressão objetiva da doença ou toxicidade inaceitável. Apesar disso, o estudo falhou em detectar respostas objetivas do tumor em toda a coorte dentro do subgrupo de pacientes que apresentavam doença estável quando o tratamento foi iniciado; estabilidade da doença com duração > 12 meses foi observada em quase 55% dos pacientes. Em outros estudos, a atividade antitumoral do lanreotídeo intramuscular foi testada em 46 pacientes com NETs pancreáticos. Destes, 4% apresentaram uma resposta objetiva, enquanto 41% apresentaram estabilização da doença e resultados semelhantes (resposta parcial de 7%, doença estável de 81%) foram relatados em outro estudo de fase II, incluindo GEP-NETs.

Considerando as limitações desses estudos iniciais, os estudos PROMID (estudo prospectivo, randomizado e controlado por placebo em pacientes com tumores neuroendócrinos metastáticos do intestino médio) e o CLARINET (estudo controlado da resposta antiproliferativa de lanreotídeo em tumores neuroendócrinos) foram conduzidos em pacientes com NETs do intestino médio e gastroenteropancreático, respectivamente.

No estudo **PROMID**, 85 pacientes com NETs bem diferenciadas receberam octreotida ou placebo. O *endpoint* primário foi o tempo da progressão do tumor. Octreotida foi associada a um tempo significativamente maior para progressão do tumor em comparação com o placebo (14,3 meses no grupo octreotida e 6,0 meses no grupo placebo). Aos 6 meses, as taxas de progressão tumoral significativamente menores foram observadas no braço octreotídeo (24% vs 66%), destacando o efeito antiproliferativo dos SSAs. Pacientes com menor carga tumoral e tumor primário ressecado apresentaram um resultado mais favorável.

O estudo **CLARINET** testou o lanreotídeo análogo da somatostatina em pacientes com NETs avançadas, diferenciadas por G1 / G2, não funcionais,



positivas para receptores de somatostatina e status de progressão da doença documentada. O *endpoint* primário foi a sobrevida livre de progressão da doença (PFS). A administração de lanreotida foi associada a PFS significativamente prolongada em comparação com o placebo (taxas estimadas de sobrevida livre de progressão em 24 meses 65,1% no grupo lanreotida e 33,0% no grupo placebo).

Os resultados a longo prazo de ambos os ensaios foram relatados em anexo (Vide Tabelas 1 e 2 abaixo):

Table 1. Long-term results from the PROMID trial.

PROMID [68,71]	Octreotide (n = 42)		Placebo (n = 43)		Total (n = 85)	
	HL	HL ≤ 10%	HL > 10%	HL ≤ 10%		HL > 10%
Deaths (n)		13/32	9/10	19/32	7/11	48/85
Median TTP		14.3 months		6.0 months		
Median OS		84.7 months		83.7 months		84.7 months
Median OS		Not reached	NA	87.2 months	NA	
5-YSR						66.5%
10-YSR						45.3%

YSR = year survival rate; HL = hepatic tumor load; OS = overall survival; TTP = time to progression; NA = not available.



Table 2. Long-term results from the CLARINET trial (including OLE).

CLARINET (Including OLE) [69,70]	Lanreotide (n = 101)	Placebo (n = 103)	Total (n = 204)
Deaths (n)	19/101	17/103	36/204
Median PFS	32.8 months	18.0 months	
AEs			
Total	38	44	82
Treatment related	22	13	35
Severe	11	11	22
Moderate	17	26	43
Mild	9	7	16
Missing	1	0	1

OLE = open label extension; PFS = progression-free survival; AEs = adverse events.

Fonte: Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 3049; doi: 10.3390/ijms2012304

Em revisão por *M. MICHAEL et al* através de triagem de 1.132 publicações identificadas nas pesquisas encontrou-se 40 publicações relevantes, incluindo 27 publicações completas e 13 resumos de congressos. Vinte e quatro dessas publicações relataram dados de eficácia antiproliferativa para o Lanreotida (Somatuline Autogel®). O estudo CLARINET mostrou que 120 mg de lanreotida Autogel a cada 4 semanas melhora a sobrevida livre de progressão (PFS) em pacientes com NET gastroenteropancreáticos (GEP), com doença de grau 1 ou grau 2 (Ki-67 <10%), fornecendo evidências classe I de seus efeitos antiproliferativos. O estudo de extensão aberta CLARINET relatou uma PFS mediana de 32,8 meses com lanreotide Autogel. Outros estudos menores geralmente suportam o estudo CLARINET. As evidências clínicas atuais mostram que o LanreotideAutogel possui boa atividade antiproliferativa com segurança e tolerabilidade favoráveis em pacientes



com GEP-NETs, sugerindo que deve ser considerado como um tratamento de primeira linha precoce nessa população. São necessários mais estudos para avaliar os benefícios potenciais de doses mais altas e o uso de lanreotida Autogel em terapia combinada e como terapia de manutenção na ausência de progressão da doença após outras terapias.

A **terapia com análogo da somatostatina (SSA)** tem sido um dos pilares da terapia antissecretora no funcionamento de tumores neuroendócrinos, que causam vários sintomas clínicos, dependendo da hipersecreção hormonal. Além do tratamento sintomático, pesquisas recentes demonstram que os SSAs exercem efeitos antiproliferativos e inibem o crescimento do tumor através do receptor de somatostatina 2 (SSTR2). Tanto o **PROMID** (estudo prospectivo, randomizado e controlado por placebo em pacientes com tumores neuroendócrinos metastáticos do intestino) quanto o **CLARINET** (estudo controlado da resposta antiproliferativa de lanreotida em tumores neuroendócrinos) mostraram um prolongamento estatisticamente significativo do tempo de progressão até a sobrevida livre de progressão (TTP / PFS) após o tratamento com SSA, em comparação com o placebo.

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Os tratamentos disponibilizados segundo relatório nº 354 da CONITEC de abril de 2018 são:

- Tratamento expectante com segmento oncológico: Nos tumores pancreáticos bem diferenciados com tamanho menor que 2 cm, especialmente grau G1, recomenda-se a conduta expectante com acompanhamento
- Cirurgia curativa ou debulking nos casos avançados: 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). No caso de doença metastática a principal indicação para ressecção é para os casos sintomáticos com boa capacidade funcional. De forma mais específica, recomenda-se a ressecção dos tumores de graus G1 e G2 sintomáticos, com ou sem o envolvimento de linfonodos mesentéricos, e os primários do cólon ou reto sintomáticos. A ressecção do tumor primário pancreático ou gástrico na vigência de doença metastática não é recomendado.

- Embolização e quimioembolização
- Quimioterapia: quimioterapia paliativa para apudoma na doença loco-regional avançada, inoperável, metastática ou recidivada

O SUS não disponibiliza octreotide ou lanreotide para tratamento de tumores neuroendócrinos. Esses medicamentos são disponibilizados apenas para o tratamento de acromegalia nas seguintes apresentações:

- Octreotida: ampola de 0,1 mg/mL
- Octreotida de liberação prolongada: frasco-ampola de 10, 20 e 30 mg/mL
- Lanreotida solução injetável de liberação prolongada: seringa preenchida de 60, 90 e 120 mg.

6) Sobre a liberação pela ANVISA

O medicamento Sandostatin LAR® possui Registro ANVISA nº 1006800090051.

O medicamento Somatuline AUTOGEL® possui Registro ANVISA nº 1697700020043.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC



Segundo relatório de recomendação (número 354) da CONITEC “Acetato de lanreotida para o tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos” de abril de 2018:

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

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento Sandostatin®, cujo princípio ativo é a Octreotida, está contemplado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e a sua dispensação é regulada pela Portaria GM/MS nº 1554/2013, apenas para tratamento de acromegalia. Os tumores neuroendócrinos não são contemplados nessa portaria.

SOBRE A ASSISTÊNCIA ONCOLÓGICA NO SUS:

Ela não se inclui no bloco da Assistência Farmacêutica, mas no bloco da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade (MAC) e é ressarcida por meio de procedimentos específicos (cirúrgicos, radioterápicos, quimioterápicos e iodoterápicos). Para esse uso, eles são informados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC (autorização de procedimentos de alta complexidade), do Sistema de Informações ambulatoriais do SUS (SIA-SUS); devem ser fornecidos pelo estabelecimento de saúde credenciado no SUS e habilitado em Oncologia; e são ressarcidos conforme o código da APAC. Para o tratamento do câncer é necessária a



“assistência oncológica” (e não simplesmente a “assistência farmacêutica”), assistências estas que se incluem em diferentes pactuações e rubricas orçamentárias. Cabe exclusivamente ao corpo clínico do estabelecimento de saúde credenciado e habilitado à prerrogativa e a responsabilidade pela prescrição, conforme as condutas adotadas no hospital. Além do mais, os procedimentos que constam na tabela do SUS não se referem a medicamentos, mas, sim, a indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, cabendo informar ainda que a responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabelecimentos habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição. Ou seja, os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, não cabendo, de acordo com as normas de financiamento do SUS, a União e as Secretarias de Saúde arcarem com o custo administrativo de medicamentos oncológicos.

Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. Na área de Oncologia, o SUS é estruturado para atender de uma forma integral e integrada os pacientes que necessitam de tratamento de neoplasia maligna.

Atualmente, a Rede de Atenção Oncológica está formada por estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (**UNACON**) ou como Centro de Assistência de



Alta Complexidade em Oncologia (**CACON**). Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento. Essa assistência abrange sete modalidades integradas: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem diretamente medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (Conforme pode ser visto em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>).

É importante informar que para o paciente ter acesso ao tratamento oncológico pelo SUS, o mesmo deverá estar matriculado em estabelecimento de saúde habilitado pelo SUS na área de Alta Complexidade em Oncologia, na região onde reside e estar sendo acompanhado pela equipe médica, que prescreverá o tratamento conforme protocolos clínicos previamente padronizados. Assim, caso o Hospital que assiste o paciente não tenha incorporado o medicamento Sandostatin® (princípio ativo Octreotida) em seu estabelecimento, sugere-se ao autor que verifique junto ao médico prescritor, quanto à possibilidade de adequação do tratamento requerido às alternativas fornecidas pelo hospital, até que o Hospital faça a aquisição do medicamento solicitado. Uma vez que, a responsabilidade de incorporação e fornecimento é do Hospital Credenciado. Entretanto, para o tratamento de diversos tipos de câncer, existe uma gama de medicamentos antineoplásicos (quimioterápicos) que



são fornecidos pelos hospitais credenciados (CACON e UNACON). É importante informar que cabe aos CACONS/UNACONS a elaboração do protocolo interno de padronização de medicamentos.

9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

O tumor neuroendócrino primário de pâncreas não é contemplado nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia do Sistema Único de Saúde pelo Ministério da Saúde. No entanto, em 2017 foi elaborada uma diretriz para tratamento de tumores neuroendócrinos por um grupo de médicos brasileiros, cuja referência foi citada nesta nota.

10) Custo dos medicamentos

Medicamento	R\$	Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
			PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
			R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
Sandostatin LAR®	672	Somatuline autogel®	2562,71	3.542,80	4.320,47	4.000,00	48.000,00
	PF: PM PM		PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo				

11) Conclusões



Em resposta às questões do Magistrado:

A) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para o quadro clínico da parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso?

A autora esgotou as possibilidades de tratamento pelo SUS no caso em questão uma vez que não possui indicação cirúrgica, se submeteu à quimioterapia sem sucesso e não pode se submeter à quimioembolização devido à cirurgia biliar prévia.

Segundo relatório da CONITEC o procedimento no SUS para o tratamento desses tumores consiste

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

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



opções de tratamento sistêmico ou locorregional tenham sido esgotadas.

- B) O medicamento requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento do quadro clínico da parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?**

Os análogos de somatostatina são indicados para o tratamento de tumor neuroendócrino pancreático e podem ser administrados no caso em questão, desde que o Ki67 seja menor que 10%. Não consta informação sobre o Ki67 da paciente nos autos do processo. Além disso, a literatura não é clara sobre o benefício dos análogos de somatostatina em pacientes já submetidos à quimioterapia sem resposta. Porém esta resta sendo a única opção de tratamento para a paciente no momento.

- C) Existem estudos que comprovam a eficácia do referido medicamento diante do quadro clínico que se apresenta?**

Existem estudos que comprovam a eficácia quando o Ki 67 é menor que 10%. Falta essa informação no processo. O estudo PROMID avaliou pacientes virgens de tratamento e não se aplica ao caso em questão. O estudo CLARINET avaliou pacientes com doença avançada, mas excluiu aqueles que haviam se submetido a quimioterapia anterior, caso da paciente em questão. Assim, a literatura médica é clara quanto ao benefício dos análogos de somatostatina nos tumores neuroendócrinos mas não é clara sobre o uso desses medicamentos em pacientes que já se submeteram à quimioterapia prévia.



D) **Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou:**

a medicação é contra-indicada para o caso da autora?

Este medicamento não é recomendado para uso em pacientes com **alergia** conhecida à somatostatina, análogos da somatostatina ou quaisquer outros ingredientes inativos presentes.

Advertências para população especial

Gravidez

Este medicamento não é recomendado para uso em mulheres grávidas, a menos que seja absolutamente necessário. Todos os riscos e benefícios devem ser discutidos com o médico antes de receber este medicamento.

Amamentação

Este medicamento não é recomendado para uso em mulheres que amamentam, a menos que seja absolutamente necessário. Todos os riscos e benefícios devem ser discutidos com o médico antes de receber este medicamento. O seu médico pode aconselhá-lo a interromper a amamentação ou a interromper o medicamento com base em sua condição clínica.

Advertências gerais

Níveis de glicose no sangue

Este medicamento pode alterar os níveis de glicose no sangue em alguns pacientes. Esse risco é especialmente alto em pacientes que sofrem de diabetes mellitus. Pode ser necessário um monitoramento cuidadoso dos níveis de glicose no sangue, ajustes de dose apropriados ou substituição por uma alternativa adequada, com base nas condições clínicas do paciente.

E) **Existem outros medicamentos adequados ao tratamento da parte autora?**

Sim. O relatório médico aponta outras medicações possíveis como everolimus e lutécio radioativo que também não são fornecidas pelo SUS. O



everolimus é mais descrito nos casos de tumores de intestino e não no caso da paciente em questão.

F) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

A medicação é aprovada pela ANVISA mas não está incorporada ao SUS para tratamento de tumores neuroendócrinos. Ela está incorporada apenas para o tratamento de acromegalia

G) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

É necessário que seja anexado ao processo, o resultado do Ki67 dessa paciente. A disponibilização do análogo da somatostatina só deve ser feita se $ki\ 67 < 10\%$. Ainda assim, o uso de análogo da somatostatina nesse caso permanece pouco claro devido aos tratamentos prévios, mas como única opção possível no momento. Sugiro fornecimento com reavaliação de progressão da doença em 6 meses. Caso progrida, que haja suspensão do fornecimento

H) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que a medicação prescrita e requerida judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?

Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.



A paciente em questão é portadora de neoplasia maligna do pâncreas tendo se submetido à cirurgia e tratamento quimioterápico prévio sem sucesso evoluindo com piora clínica (perda de peso) e metástases hepáticas. As evidências clínicas atuais mostram que os análogos da somatostatina (sandostatina (Sandostatin LAR®) ou lanreotida (Somatuline autogel®) possuem boa atividade antiproliferativa com segurança e tolerabilidade favoráveis em pacientes com neoplasia neuroendócrina do pâncreas, como na paciente em questão, sugerindo que pode ser considerado como um tratamento eficaz da enfermidade apresentada pela paciente. É necessário que seja anexado ao processo, o resultado do Ki67 dessa paciente. A disponibilização do análogo da somatostatina só deve ser feita se $Ki67 < 10\%$. Ainda assim, o uso de análogo da somatostatina nesse caso permanece pouco claro devido aos tratamentos prévios, mas como única opção possível no momento. Sugiro fornecimento com reavaliação de progressão da doença em 6 meses. Caso progrida, que haja suspensão do fornecimento

12) Referências

Bula.SANDOSTATIN LAR®.ANVISA

Bula.SOMATULINE AUTOGEL®.ANVISA



Caplin, M.E.; Pavel, M.; Cwikla, J.B.; Phan, A.T.; Raderer, M.; Sedlackova, E.; Cadiot, G.; Wolin, E.M.; Capdevila, J.; Wall, L.; et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: The CLARINET open-label extension study. *Endocr. Relat. Cancer* **2016**, 23, 191–199.

Rinke, A.; Wittenberg, M.; Schade-Brittinger, C.; Aminossadati, B.; Ronicke, E.; Gress, T.M.; Muller, H.H.; Arnold, R. 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* **2017**, 104, 26–32.

Anna Kathrin Stueven, Antonin Kayser, Christoph Wetz, Holger Amthauer, Alexander Wree, Frank Tacke, Bertram Wiedenmann, Christoph Roderburg and Henning Jann. Review Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 3049; doi:10.3390/ijms20123049

Consulta Pública nº60/2018 *Proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Acromegalia*. CONITEC. 2018

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. ACROMEGALIA. Portaria SAS/MS nº 199, de 25 de fevereiro de 2013, republicada em 22 de novembro de 2013.



RENAME, Brasília, 2017

Resolução CIB-CE nº 169/2018.

Resolução CIB-CE nº 171/18.

Portaria GM/MS nº1554/2013.

PORTARIA Nº 874/GM DE 2013, que institui a Política Nacional de Atenção Oncológica.

Portaria SAS/MS nº 420 de 25 de agosto de 2010.

Michael, Garcia-Carbonero, Weber et al. The Antiproliferative Role of Lanreotide in Controlling Growth of Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review. *The Oncologist* 2017;22:272–285 www.TheOncologist.com

Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED. Secretaria Executiva. PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. ANVISA. *Atualizada em 15/04/2019.*

Acetato de lanreotida para o tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos. Relatório CONITEC Nº 354. Abril/2018.

RIEHELMANN, Rachel P. et al. Diretrizes para o tratamento de tumores neuroendócrinos pelo grupo brasileiro de pesquisa em tumor gastrointestinal. *ecancermedicalscience*, v. 11, 2017.

