

Data: 17/08/2017

NT 40/2017

Número do processo: 5018566-10.2017.8.13.0702

Autor: Ministério Público do Estado de Minas Gerais/[...]

Ré: Unimed Uberlândia

| | |
|---------------------|----------|
| Medicamento | X |
| Material | |
| Procedimento | |
| Cobertura | |

177- Lutécio para Tumor Neuroendócrino

Sumário

| | |
|--|----|
| 1.Demanda | 2 |
| 2.Contexto | 2 |
| 3.Relatórios Médicos | 3 |
| 4.Pergunta estruturada | 8 |
| 5.Descrição da tecnologia solicitada | 8 |
| 6.Revisão da literatura..... | 8 |
| 7.Discussão | 10 |
| 8.Recomendação | 10 |
| Referências | 11 |

1. Demanda

SECRETARIA DO JUÍZO DA 2ª VARA CÍVEL COMARCA DE UBERLÂNDIA -MG
ESCRIVÃ : *Bela Marília Caixeta Peres Oliveira*

Uberlândia, 10 de agosto de 2017.

Ofício nº : 0402/2017
Autos : 5018566-10.2017.8.13.0702
Ação : Procedimento Comum (Planos de Saúde)
Partes : Ministério Público do E. Minas Gerais
Unimed Uberlândia

Ilmo(a). Senhor(a),

Pelo presente, extraído dos autos acima citados, requisito de V. Sa., no prazo de três (03) dias, informações e esclarecimentos acerca da efetividade do medicamento "177 Lutécio – Octreotato" para tratamento da doença que acomete [REDACTED] informando ainda, se existe outro medicamento com a mesma finalidade e que se encontre no rol das diretrizes da ANS. Na mesma ocasião, deverá informar a este Juízo, se o medicamento em questão é experimental ou se já possui o respectivo registro perante a ANS. Saliento que a resposta nos seja enviada para o e-mail da serventia: ula2civel@tjmg.jus.br e da assessoria deste magistrado: donner.queiroz@tjmg.jus.br.

Anexa, cópia integral do processo, dividido em arquivos separados.

Atenciosamente,


Maria Conceição Souza Cunha
Escrivã Judicial em subst legal
Por ordem do MM. Juiz

2. Contexto

Segundo relatórios médicos, trata-se de senhor com 62 anos, portador de tumor neuroendócrino moderadamente diferenciado, grau IV, com metástases para fígado, ossos, partes moles e com síndrome carcinoide discreta e ECOG *performance* de 1. Já tratado com octreotida, everolimos e quimioembolização. Médico assistente solicita tratamento com radiofármaco 177-lutécio.

3. Relatórios Médicos

COT CENTRO ONCO. DO TRIÂNGULO LTDA
 MVPEP - Sistema de Prontuário Eletrônico
 Relatório de Evolução

Página 1 de 1
 Emitido por: RODOLFO GADIA
 Em 08/06/2017 15:09

Paciente: 17458 [REDACTED] Idade: 62 Anos 1 Mês 8 Dias

EVOLUÇÃO

Prestador Assistente: RODOLFO GADIA
 Conselho / Número Cons.: CRM 36491
 Função: MEDICO(A)

Atendimento: 65817 Leito: Admissão: 08/06/2017 14:07
 Convênio: UNIMED UBERLÂNDIA Plano: UNIMED UBERLÂNDIA

Responsável: RODOLFO GADIA - CRM 36491 /
 ONCOLOGIA CLINICA/CANCEROLOGIA
 Data de Referência: 08/06/2017
 Data/Hora do Documento: 08/06/2017 14:30

RODOLFO GADIA - 08.06.2017 - (CID: C-76):
 Idade: 62 anos, Peso: 81.15 kg

Set/15: Diarreia crônica + emagrecimento a/e
 Dez/15: Exames investigação - colonoscopia + EDA - normais + TC abdome com múltiplos nódulos hepáticos
 Jan/16: Bx hepática = Tumor neuroendócrino(?) - IH: Tumor neuroendócrino GII
 Jan/16: ECO normal + Octreoscan - Múltiplos focos de hiperconcentração no HD e epigástrico na projeção hepática e duas áreas focais no mesogástrico
 Fev/16: Iniciado Sandostatin 30 mg LAR x 05 - Boa tolerância

Jul / 16: Ressecção do primário - tumoração de aprox (10 cm) extendendo até a raiz do mesentério + enterectomia segmentar(+110cm) + enucleação de metástase hepática.
 Várias lesão hepáticas de diversos tamanhos em todos os segmentos. Ausência de outras lesões visíveis no abdome.

Ago/16: RM controle após 06 x Sandostatin - PD doença hepática - Aumento da dimensão dos nódulos - Paciente com escapes de serotonina
 Ago/16: Iniciado Sandostatin + Afinitor (toxicidade mucosite + tremores mesmo com 5,0 mg)
 Set/16: 9º Sandostatin + 3º Afinitor - Solicitado RM do abdome controle - Nova falha com PD precoce (transformação para alto grau?)
 Nov/16 à Mar/17: 04 x QT embolização - boa tolerância e resposta clínica
 Dez/16: Solicito resgate com CAPTEM. Envio estudo fase II (boa TR em tumores bem/moderadamente diferenciados) refratários à ao tratamento convencional.

Abr/17: RM controle após o procedimento com necrose importante das lesões - resposta significativa
 Solicitado PET-Gálio para avaliação de doença à distância e quantificação da doença residual hepática em atividade
 Jun/17: PET-DOTATE: Captação difusa hepática + linf. peripancreaticoduodenais e implante metastático no ísquio esquerdo

HD: Tumor neuroendócrino moderadamente diferenciado IV - fígado, osso e partes moles + síndrome carcinóide discreta
 Observo elevação das transaminases, FA e GamaGT
 ECOG - 1

CD: Solicito interconsulta com Dra. Fernanda - HSL (2ª opinião). Reintroduzido Sandostatin 30 mg.

Rodolfo Gadia
 Oncologia Clínica
 CRM-MG 36491

RODOLFO GADIA
 CRM 36491

Sociedade Beneficente de Senhoras - Hospital Sírio Libanês

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS **Centro de Oncologia**

Evolução Clínica

Paciente [Redacted] **Same** 1248495

Sexo Masculino **Estado Civil** Viúvo **Data de Nascimento** 30/04/1955 62a 1m

Data de Internação **Data** 12/06/2017 - Consulta - Inicial - Oncologia Clínica

Médico Fernanda Cunha Caparelli

Diagnóstico Principal

Diagnóstico: Tumor Neuroendócrino Intestino Delgado

Histórico:

Data Aproximada: 01/09/2015 Origem do Diagnóstico: IS

Paciente comparece à consulta oncológica inicial. Informações colhidas com o próprio e retirada de relatório médico.

Em meados de Setembro/2015, em investigação de quadro diarreico, realizou EDA e Colonoscopia sem alterações, porém em US abdominal visualizado nódulos hepáticos de características secundárias, o maior de 36 mm. Tomografia corroborou achados de ultrassonografia, porém não visualizado sítio primário.

Em 01/12/2015, paciente submeteu-se à biópsia de nódulo hepático guiado por US com diagnóstico de tumor neuroendócrino de grau intermediário (AE1/AE3 +; CDX2 +; TTF-1 neg; PAX8 neg; Cromogranina +; Sinaptofisina +; Ki67 5 a 7%).

Octreoscan realizado em Fevereiro/2016, evidenciou focos hipermetabólicos em fígado e duas áreas focais no mesogástrio. Após o exame, iniciado Sandostatín LAR 30 mg IM a cada 28 dias, com controle parcial da síndrome carcinoide, porém relatava que antes de completar 28 dias já apresentava descompensação do quadro diarreico e do flushing.

Permaneceu de Fevereiro/2016 a Junho/2016 apenas com Sandostatín LAR, até que em 27/06/2016, paciente realizou enterectomia com ressecção de tumoração de 10 cm em raiz de mesentério e ressecção de um nódulo hepático. Diagnóstico anatomopatológico compatível com tumor neuroendócrino bem diferenciado com infiltração de gordura peri-entérica e margem exígua (menos de 1 mm), com 4/24 linfonodos comprometidos, com presença de invasão angiolinfática e perineural, além de confirmação de tumor neuroendócrino metastático para fígado. Estadiamento pT3pN1M1.

Paciente refere melhora importante do quadro de cólicas abdominais e diarreia; e resolução completa do flushing após procedimento cirúrgico.

De Fevereiro/2016 a Setembro/2016 manteve-se em uso de Sandostatín LAR; vindo a progredir doença hepática em ressonância magnética realizada, sendo associado Everolimus 10 mg/dia em Agosto/2016, com intolerância relacionada à mucosite e hipocalcemia mesmo após redução de dose para 5 mg, sendo interrompido tratamento após 3 meses de uso irregular por constatação de progressão de doença hepática por ressonância magnética.

De Novembro/2016 a Março/2017, paciente realizou 4 quimioembolizações hepáticas com boa tolerância e resposta parcial nos nódulos hepáticos em ressonância magnética de Maio/2017. Em PET/CT DOTATATO, realizado em, 30/05/2017, para avaliação de doença exclusivamente hepática, observou-se além de lesões hepáticas hipercaptantes em segmentos II, V e VII com maior SUV 23,6; dois linfonodos pancreatoduodenais de 11 x 7 mm com SUV 13,8 e aumento focal da captação em isquiu esquerdo com SUV 53,7 sem expressão anatómica; demonstrando doença extra-hepática.

Tratamentos:

Terapia Antineoplásica:

| Protocolo | Ciclos | Dias | Data Inicial | Data Final | Observação |
|-----------------------|--------|------|--------------|------------|--|
| Sandostatín LAR 30 mg | | 28 | 19/02/2016 | 29/09/2016 | Primeira linha de tratamento sistêmico e controle de Síndrome Carcinoide |

Estadiamento

TNM: T3 N1 M1 Estadio IV

Impresso em: 13/06/2017 15:56:39 Página 1

|  HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS | | Sociedade Beneficente de Senhoras - Hospital Sirio Libanês | |
|---|--------------------------|--|---|
| | | Centro de Oncologia | |
| | | Evolução Clínica | |
| Paciente | [REDACTED] | Same | 1248495 |
| Sexo | Masculino | Estado Civil | Viuvo |
| Data de Internação | | Data de Nascimento | 30/04/1955 62a 1m |
| Médico | Fernanda Cunha Caparelli | Data | 12/06/2017 - Consulta - Inicial - Oncologia Clínica |
| <p>T3 - Tumor invade a subserosa ou o tecido perimuscular não peritonizado (mesentérico ou retroperitônio) por uma extensão de até 2 cm N1 - Metástase para 1 a 3 linfonodos regionais M1 - Evidência de metástase à distância</p> | | | |
| <h3>Antecedentes</h3> <p>Antecedente Familiar: Pai falecido em decorrência de morte súbita. Um irmão falecido em decorrência de IAM. Antecedente Familiar Oncológico: Mãe falecida em decorrência de neoplasia colorretal aos 58 anos. Irmão com diagnóstico de neoplasia de próstata por volta dos 50 anos, falecido aos 62 anos vítima de IAM. Tabagismo: Ex-Fumante(30/04/1971 - 30/04/1987) Etilismo: Não Ocupação: Empresário Amamentação: Não Histórico Social: Natural de Porto Alegre, procedente de Uberlândia, viúvo, quatro filhos [REDACTED]</p> <p>Comorbidades: Hipertensão arterial sistêmica (HAS) Infarto agudo do miocárdio (IAM)</p> <p>Medicamentos em uso: Exforge HCT 160/12,5/5mg Cp (Não Padrão) (1 comprimido S/N) Vastarel MR 35mg cp lib prolongada (1 comprimido uma vez ao dia) Concor HCT 5/12,5mg Cp (Não Padrão) (1 comprimido uma vez ao dia) Slow K 600mg Drg (1 comprimido três vezes ao dia) Maghem B6 (1 comprimido uma vez ao dia)</p> | | | |
| <h3>Evolução</h3> <p>Evolução Clínica: Acompanhantes: filhos</p> <p>Paciente comparece à consulta oncológica de segunda opinião. Trata de um tumor neuroendócrino de ileo metastático para fígado ao diagnóstico, com Dr Rodolfo Gadia desde 2015.</p> <p>Exames Laboratoriais: 01/06/2017 - Como únicas alterações relevantes: nota-se K 3; TGO 98; TGP 125; FAic 774; GGT 799; BT 2,37 (BD 1,52) Dor: Não Escala: ECOG - 1</p> | | | |
| <h3>Impressão e Conduta</h3> <p>Modalidade de Tratamento: Paciente em Tratamento</p> <p>Tipo de Tratamento: Tratamento Sistêmico de Doença Metastática</p> | | | |
| <p>Impresso em: 13/06/2017 15:56:39 Página 2</p> | | | |

Sociedade Beneficente de Senhoras - Hospital Sirio Libanês

HOSPITAL SÍRIO-LIBANÊS

Centro de Oncologia

Evolução Clínica

| | | | |
|---------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------|
| Paciente | [REDACTED] | Same | 1248495 |
| Sexo | Masculino | Estado Civil | Viúvo |
| Data de Internação | .. | Data de Nascimento | 30/04/1955 62a 1m |
| Médico | Fernanda Cunha Capareli | | |

Radioterapia: Não

Antineoplásico: Sim

Impressão Final: Progressão

Impressão Clínica:
 Paciente com diagnóstico de tumor neuroendócrino de ílio, de risco intermediário (Ki67 5% a 7%), funcionante, e com apresentação metastática para fígado. Realizou enterectomia com estadiamento anatomopatológico pT3pN1M1 e tratamento de primeira linha com análogo de somatostatina por sete meses com progressão de doença hepática. Tentou tratamento com everolimus em segunda linha, porém interrompido após 3 meses por toxicidade limitante. Recebeu 4 sessões de quimioembolização com bom controle de doença hepática, porém no momento com doença ativa hepática, em linfonodos peripancreatoduodenais e ísquio E. No momento, assintomático do ponto de vista tumoral, sem sintomas de síndrome carcinóide.

Conduta:

1. Explico para paciente e familiares sobre diagnóstico, prognóstico, história natural de doença e objetivos de consulta de segunda opinião.
2. Favoreço, se disponível, terapia com radiofármaco 177-Lutécio, conforme dados positivos de sobrevida global para tumores neuroendócrinos de "midgut" metastáticos pós-falha à terapia com análogo de somatostatina (NETTER-1 Trial - N Eng J Med 376:125, 2017).
3. Entro em contato com Dr Rodolfo Gadia, Oncologista que o acompanha, e explico raciais da minha sugestão. Paciente seguirá acompanhamento com ele. Coloco-me à disposição.



COT - Centro Oncológico do Triângulo Ltda
 Avenida Anselmo dos Santos, 900 - Santa Mônica / Uberlândia-MG

| | | |
|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Nome do paciente: [REDACTED] | Nº Pront.: 0000017458 | Nº Atend. 00067326 |
| Data de Nascimento: 30/04/1955 | Idade: 62 | Convênio: UNIMED UBERLÂNDIA |
| Nome da mãe: | Setor: | |
| Profissional: RODOLFO GADIA | Data Assinatura: 26/06/2017 10:21 | |

Relatório Médico

Relatório Médico

Solicito consulta com médico nuclear

O paciente acima tem 62 anos e diagnóstico de tumor neuroendócrino do íleo em Set/15, GII com múltiplos focos no fígado, epigástrico e projeção no mesogástrico. Iniciado sandostatin para controle dos sintomas e feito ressecção do primário em Jul/16 com ressecção de tumoração de 10 cm estendendo até a raiz do mesentério associado à enterectomia segmentar e enucleação de metástase hepática (T3N1M1).

Realizou em sequência continuação com sandostatin, porém com progressão da doença no fígado após 07 meses e intolerância limitante com toxicidade quando da associação do everolimus.

Recebeu 04 sessões de quimioembolização com bom controle da doença hepática, porém no momento com doença ativa no fígado e em linfonodos abdominais e osso (isquio E) - PET-Ga-DOTATE.

Feito 2ª opinião em São Paulo - HSL e após reunião multidisciplinar naquele serviço foi optado por tratamento com radiofármaco 177-Lutécio devido resultados positivos de sobrevida global para tumores neuroendócrinos de "midgut" pós-falha com análogo de somatostatina.

Atenciosamente,

Uberlândia, 23 de Junho de 2017.

↳ autorizar radiog

40710092

** autorizar o tratamento*

** medicamento ainda em negociação com unimed*

[Handwritten Signature]
 Rodolfo Gadia
 Oncologia Clínica
 CRM-MG 36491

Assinatura

Data

4. Pergunta estruturada

P: portadores de tumor neuroendócrino de intestino delgado já tratado com octreotida e evorolimus

I: radiofármaco ¹⁷⁷lutécio

C: cuidado suportivo

O: qualidade de vida, sobrevida global, eventos adversos

5. Descrição da tecnologia solicitada

¹⁷⁷Lutécio-Octreotato é um radiofármaco (substância radioativa ligada a um peptídeo) que tem a propriedade de se concentrar na camada externa da célula tumoral, destruindo-a. O tratamento é feito através de três ou quatro aplicações endovenosas em intervalos de 8 a 12 semanas.

Esse procedimento específico não faz parte do rol vigente (2016) de procedimentos e eventos em saúde da ANS.

6. Revisão da literatura

Os tumores neuroendócrinos (TNE) são neoplasias raras derivadas das células enterocromafins ou células de Kulchitsky difusamente distribuídas pelo corpo. As células neuroendócrinas dos TNE têm capacidade de produzir hormônios neurotransmissores, neuromoduladores e neuropeptídeos. São encontradas em todos os órgãos sólidos, pele e membranas mucosas; por esse motivo os TNE podem originar-se em diversos locais. A maioria dos casos envolve tumores originários do trato digestivo ou pâncreas e, usualmente, os pacientes já apresentam metástases à distância quando

são diagnosticados. O tratamento, nesses casos, visa aliviar os sintomas associados à produção elevada de aminas e de hormônios peptídeos e controlar a progressão da doença.¹ Geralmente, a primeira linha de tratamento consiste do uso de um análogo da somatostatina (octreotida) para controlar tanto os sintomas do tumor, como o seu crescimento. Outra opção de tratamento é o everolimus, que tem sido usado em pacientes com doença progressiva apesar do uso de análogos da somatostatina e que não são elegíveis para terapia hepática direta.¹ Entretanto, é uma medicação muito tóxica e que não demonstrou aumentar a sobrevida global dos pacientes em estudo fase III.²

O uso do radiofármaco ¹⁷⁷Lutécio-Octreotato foi avaliado em análise interina^a de estudo fase III, aberto, em que 229 pacientes com tumor neuroendócrino do trato gastrointestinal médio localmente avançado ou metastático, inoperável e bem diferenciado a histologia foram randomizados para receber ¹⁷⁷Lutécio-Octreotato mais o melhor cuidado suportivo ou alta dose octreotida LAR (grupo controle). O desfecho primário, que foi a sobrevida livre de progressão (tempo até o crescimento radiológico do tumor), foi maior no grupo que recebeu o radiofármaco do que no grupo controle (65.2% -IC 95% 50.0 a 76.8- versus 10.8% IC 95% - 3.5 a 23.0), em um tempo de observação de 20 meses. A sobrevida global, que não foi o desfecho primário do estudo, só poderá ser analisada ao final definitivo do estudo. Os eventos adversos foram mais frequentes no grupo que usou o radiofármaco (86% versus 31%), sendo mais comuns náusea, vômitos, fadiga, dor abdominal, diarreia. Em alguns pacientes do grupo do radiofármaco ocorreram diminuição intensa das plaquetas e leucócitos do sangue e, em um paciente, desenvolveu-se síndrome mielodisplásica (disfunção da medula óssea). Esses efeitos não foram observados no grupo placebo.³

^a A análise interina é conduzida antes que todos os dados do estudo estejam coletados. Nesse estudo, a análise final da sobrevida global foi planejada para ser feita após 158 mortes ou após 5 cinco em que o último paciente foi randomizado, o que ocorrer primeiro.

7. Discussão

Foi encontrada uma publicação de estudo de qualidade adequada (fase III, randomizado, controlado) para avaliar a eficácia do radiofármaco ¹⁷⁷Lutécio-Octreotato em pacientes com tumor neuroendócrino metastático. Foram incluídos pacientes com tumor bem diferenciado, portanto, diferentes do paciente que está sendo analisado, que, segundo relatório médico, tem tumor moderadamente diferenciado. Esse estudo ainda está em andamento.

O que foi apresentado na publicação foi apenas uma análise interina, que mostra benefício do radiofármaco em deixar o tamanho tumor estável por mais tempo, o que não implica, necessariamente, em ausência de sintomas relacionados ao tumor e melhor qualidade de vida.

Benefício na sobrevida global, isto é, no prolongamento da vida do paciente, ainda não foi demonstrado; o estudo precisa acabar para ter condições adequadas (“poder estatístico”) de mostrar ou não esse benefício.

O uso do radiofármaco está associado a eventos adversos graves em vários pacientes.

A administração do ¹⁷⁷Lutécio-Octreotato não faz parte do rol vigente (2016) de procedimentos e eventos em saúde da ANS. Tampouco está previsto no SUS.

As outras opções de tratamento disponíveis no rol da ANS já foram usadas pelo paciente. Mas, podem ser oferecidos cuidados para controle dos sintomas e melhora da qualidade de vida. Lembrando, que nesse estágio da doença do paciente, não há tratamento curativo e que o ¹⁷⁷Lutécio-Octreotato ainda não mostrou aumentar o tempo de vida dos doentes.

8. Recomendação

Visto que o estudo que avalia o radiofármaco ¹⁷⁷Lutécio-Octreotato ainda está em andamento e a análise interina do mesmo não é capaz de mostrar benefício na sobrevida global, que a medicação não é isenta de eventos colaterais graves e que o paciente em questão não tem tumor bem

diferenciado, como aqueles que foram incluídos no estudo, não se recomenda essa medicação para esse caso específico.

O NATS não recomenda.

Enfatiza-se a necessidade de se estabelecer o melhor cuidado suportivo (controle dos sintomas), com objetivo de garantir a melhor qualidade de vida possível, a independência e autonomia do paciente, além de prevenir possíveis eventos colaterais fúteis com uso de tratamentos sem eficácia comprovada.

Referências

- 1- Strosberg JR. Classification, epidemiology, clinical presentation, localization, and staging of pancreatic neuroendocrine tumors (islet-cell tumors). Uptodate. 2016. www.uptodate.com.
- 2- Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, 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 (London, England). 2011;378(9808):2005-2012. doi:10.1016/S0140-6736(11)61742-X.
- 3- Strosberg J et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2017; 376:125-135

Anexo 1 – Pirâmide das evidências



Pirâmide da
evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al