



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Wagner Aristides M. da Silva Pereira

PROCESSO Nº.: 00144277320188130344

SECRETARIA: Vara da Fazenda Pública

COMARCA: Varginha

REQUERENTE: I. A.C.

IDADE: 54 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Sunitinibe 50mg e Octride

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 22.6

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Indicado uso de acetato de octreotida 30 mg/IM mensal e malato de sunitinibe 50 mg/vo/dia x 4 semanas a cada 6 semanas

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRM: 22.565

NOTA TÉCNICA: 2017.0001146

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: Aduz que os medicamentos não possuem genéricos ou similares e que são fármacos aprovados pela ANVISA. Existe outro tratamento fornecido pelo SUS? A indicação do fármaco é a única para o caso da paciente? A falta do medicamento pode levar o paciente a óbito? Tecer as considerações pertinentes sobre o caso apresentado e a indicação do fármaco adequado para o tratamento

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Dados do caso conforme relatório médico oncológico de 07/06/2018 trata-se de IAC **54 anos apresentando neoplasia neuroendócrina com metástase hepáticas e quadro compatível com síndrome carcinóide.** Trata-se de neoplasia maligna de rápida progressão. Anatomopatológico revelando tumor neuroendócrino grau 2. Solicita, imediatamente, o uso de acetato de octreotida 30 mg/IM mensal e malato de sunitinibe 50 mg/VO/dia por 4 semanas, a cada seis semana em uso contínuo, medicação de referência,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

aprovado pela ANVISA, com melhor resultado para a doença em questão, sendo assim não foram usados outros medicamentos no tratamento da doença.

Os tumores neuroendócrinos (TNE) são neoplasias malignas heterogêneas originárias do sistema neuroendócrino difuso. Historicamente, também são **chamados de tumores carcinóides quando bem diferenciados.** Em geral tem uma incidência perto de 0,7 casos por 100.000 habitantes e são diagnosticados em pacientes com média etária de 50 anos. Sua etiologia considera fatores genéticos com ênfase na deleção do gen supressor PLC β 3 que provoca o descontrole de crescimento de células neuroendócrinas, distorção do processo de apoptose e desenvolvimento de neoplasias. Diferenças biológicas e genéticas são responsáveis pela heterogenicidade desses tumores, que apresentam diferentes graus e sítios primários de ocorrência. As mais freqüentes sedes de tumores carcinóides são o trato gastrintestinal (73%) e o sistema respiratório (27%). No aparelho digestivo, os principais órgãos afetados são intestino delgado, apêndice cecal e reto. **Os tumores carcinóides, de acordo com seu sítio de origem, podem ter diferentes perfis de produção hormonal como serotonina, ACTH, insulina, catecolaminas, calcitreína, histamina, prostaglandinas, gastrina capazes de gerar diversas reações orgânicas e com diferentes quadros clínicos.**

A sintomatologia é diversas vezes frustra, variando de acordo com o perfil de produção endócrina e com a localização do tumor, o que gera dificuldades para que se efetue um diagnóstico baseado no quadro clínico. É, mesmo, rara a hipótese pré-operatória de tumor carcinóide. Normalmente, o diagnóstico se faz por análise histológica de lesões de natureza a esclarecer, no período pré ou no pós-operatório. Por vezes, as neoplasias são acidentalmente encontradas e ressecadas apresentam surpreendentemente o diagnóstico ao exame anatomopatológico. **A síndrome carcinóide característica com fogachos, rubor facial e diarreia, é de rara ocorrência,**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

em 3% a 5% dos pacientes, geralmente aparecendo em pacientes com neoplasias em estágio avançado de desenvolvimento e de disseminação. A propedêutica laboratorial e de imagem pode auxiliar o diagnóstico. A elevação urinária do ácido 5-hidro-xiindolacético (5-HIAA) constitui ainda método útil para o diagnóstico. Vários exames de imagem podem ser usados no diagnóstico, localização e estadiamento de tumores carcinóides, tais como: radiografia de abdômen e exames contrastados, ultra-sonografia abdominal (US), tomografia computadorizada (CT), ultra-sonografia endoscópica e endorretal (USER) e ressonância nuclear magnética (RNM), com valores diferentes de acurácia, sempre inferiores a 50%. Exames mais específicos são baseados em cintilografia, com utilização de isótopos ligados a derivados da somatostatina, alcançando acurácia superior a 80%. Em caso de exames anatomopatológicos inconclusivos o emprego de marcadores imunohistoquímicos, tais como a cromogranina-A e sinaptofisina, possibilitam a definição do quadro.

O prognóstico desse tumor varia conforme a local origem do tumor, suas dimensões, taxa de proliferação e carga tumoral. Geralmente seu crescimento permanece com lento por prolongados períodos de tempo. Tumores com origem no intestino médio embrionário induzem a menores índices de sobrevida que os originários no intestino posterior. A sobrevida geral atual para pacientes tratados com tumores carcinóides de todas as localizações oscila por volta de 50% em cinco anos. É de cerca de 85,9% para lesões no apêndice, 41,6% no cólon e 72,2% no reto. É possível que o diagnóstico precoce das lesões apendiculares e retais justifique melhores índices de sobrevida para processos de tais localizações. Lesões maiores que 2 cm apresentam maior potencial de metastatização, entretanto, mesmo lesões primárias inferiores a 2 cm podem incorrer com a existência de disseminação tumoral a distância. A existência de metástases linfonodais deve sempre ser investigada, porém



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

tumores neuroendócrinos **comumente metastatizam para o fígado, sendo no contexto de neoplasias secundárias que os carcinóides devem ser abordados em situação hepática. A sobrevida dos pacientes com doença disseminada por ocasião do diagnóstico e sem tratamento é de 18% em 5 anos, e se tratados os índices de sobrevida em 5 anos alcançam 67%, com a sobrevivência média total podendo atingir 12 anos após o diagnóstico de doença metastática. Portanto, mesmo em casos com disseminação, o tratamento deve ser tentado, preferencialmente com derivados e análogos da somatostatina. É freqüente a coexistência de tumores carcinóides com outras neoplasias, chegando a 17%.**

A cirurgia ainda é considerada a pedra fundamental para o tratamento principalmente nos casos de tumores localizados. Também é opção nos casos de metástase hepática. Em pacientes com metástases restritas ao território hepático, aos exames de imagem e de cintilografia, é possível a realização de ressecções hepáticas pretensamente curativas. A exérese de metástases hepáticas com radicalidade pode elevar o índice de sobrevida dos pacientes em cinco anos de 29% para 73%. Ressecções paliativas de metástases hepáticas, citorredução cirúrgica, com o intuito de amenizar os sintomas da síndrome carcinóide por redução da massa tumoral, somente estão indicadas se mais de 90% do tecido neoplásico puder ser excisado. Pode trazer benefício no controle dos sintomas em mais de 80% dos casos, com alguns dados sugerindo que há ganho de sobrevida global. O transplante hepático para tratamento de tumor carcinóide metastático pode ser aventado, em casos selecionados, se houver perspectiva de radicalidade cirúrgica e de curabilidade. os critérios de seleção são jovens (<55 anos) com tumores bem diferenciados (Ki-67 preferencialmente<10%), tumor primário ressecado, ausência de doença extra-hepática e doença estável por pelo menos 6 meses, nos quais a literatura mostra uma taxa de sobrevida em



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

5 anos de aproximadamente 70%, podendo chegar até 90% em algumas séries.

O tratamento sistêmico nos TNE tem se expandido muito, sendo opção direcionado para pacientes com doença metastática. O tratamento coadjuvante indicado na doença disseminada, visa o tratamento de metástases hepáticas, de múltiplas metástases em diversos sítios do organismo ou a remissão de sintomas que comprometam a qualidade de vida do paciente. Diversos métodos terapêuticos adjuvantes têm sido empregados e testados, tais como: radioterapia, quimioterapia e uso de interferon- α , com relativa melhora na sintomatologia não correspondente a melhores efeitos anti-tumorais e o uso de análogos da somatostatina.

A quimioterapia utiliza medicamentos anticancerígenos (5-fluorouracil, dacarbazina, epirubicina, adriamicina, capecitabina, doxorubicina, etoposido, estreptozocina, temozolomida, cisplatina, ciclofosfamida) para destruir as células tumorais de forma sistêmica, atingindo também as células sadias do organismo e apresentando diversos efeitos colaterais. Infelizmente, os tumores carcinóides gastrointestinais, muitas vezes não respondem à quimioterapia. Devido a isso, essa terapia é geralmente utilizada apenas nos tumores que se disseminaram para outros órgãos, provocando sintomas graves e que não estão respondendo a outro medicamentos.

Diversos medicamentos podem ajudar a controlar os sintomas da síndrome carcinóide metastáticos em pacientes com câncer neuroendócrino. **A utilização de derivados da somatostatina, fármacos produzidos quimicamente relacionados com o hormônio natural, tem tido destacada importância no tratamento clínico do tumor carcinóide. Múltiplos estudos retrospectivos têm reportado a eficácia dessas drogas como terapia direta para a doença hepática tanto na palição dos sintomas de excesso de hormônio, efeito anti-secretor, quanto pela indução de apoptose com regressão tumoral**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

controlando/bloqueando o crescimento do mesmo, efeito anti-tumoral. Os derivados mais utilizados atualmente são octreotide e lanreotide em aplicações injetáveis diárias. Os inconvenientes do uso dessas drogas são a frequência das administrações, as reações observadas nos locais de aplicação e o custo do tratamento para os pacientes. Apresentações de injetáveis de depósito para liberação prolongada (LAR) foram desenvolvidos, para uso mensal, com melhor adesão do paciente ao tratamento, mas com elevado custo de manutenção. Estudos demonstram que o uso dos análogos da somatostatina LAR inibem o crescimento do tumor e prolongam o tempo de sobrevida livre do tumor (SLD). A octreotide está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde (SUS) na forma de apresentação solução injetável de 0,1mg, 10mg, 20mg e 30mg para o tratamento de: Acromegalia.

Em alguns casos, de **tumor carcinóide disseminado para o fígado**, o medicamento pode ser injetado diretamente na artéria hepática, **terapia intra-arterial** ou junto com um material que obstrui o vaso, **quimioembolização**. Essa terapias expõem os tumores do fígado a doses elevadas do quimioterápico, limitando a exposição do resto do corpo, evitando muitos dos efeitos colaterais relacionados acima. **A embolização seletiva de ramos das artérias hepáticas** permite interromper o suprimento de oxigênio para o tumor, **resultando em isquemia, redução da secreção hormonal e necrose**. A criocirurgia tem sido proposta para o tratamento de metástases hepáticas irressecáveis. Na **doença metastática irressecável**, particularmente nos pacientes com **tumores funcionantes que mantém sintomas apesar da terapia sistêmica existem outras opções terapêuticas**. **A ablação por radiofrequência** pode ser utilizada em pacientes com metástases hepáticas irressecáveis de forma isolada ou em **complementação à cirurgia**. **A taxa de resposta radiológica** mostrada na literatura é em torno de **75%**, com **melhora dos sintomas em até 90%** dos



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

pacientes e resultados mais favoráveis nos casos com menor **volume de doença hepática (lesões < 3 cm)**. Apesar do pouco acesso da população, uma **outra opção de tratamento de resgate para doença hepática progressiva nos casos sem sucesso com as terapia prévias locorregionais ou sistêmicas é a radioembolização com esferas de ítrio 90 (Y- 90)**, a qual demonstrou **taxa de resposta de até 63% com sobrevida mediana de até 70 meses**. Na **doença metastática irresseccável, em pacientes assintomáticos, é aceita a conduta expectante com seguimento clínico em intervalos curtos (2 a 3 meses) para monitorar o crescimento tumoral**. Nos **tumores funcionantes, a terapia com análogo da somatostatina tem papel importante no controle dos sintomas, devendo por isso ser a primeira opção no tratamento**. O uso dos **análogos da somatostatina (Octreotide LAR ou Lanreotide) como terapia anti-tumoral tem por base dois estudos de fase III controlados para placebo**. Ambos os estudos mostraram **ganho significativo de SLD em favor do grupo que recebeu o análogo da somatostatina, sem impacto na sobrevida global**. O uso do **everolimo combinado com Octreotide LAR em tumores neuroendócrinos G1 e G2 funcionantes foi avaliado pelo estudo RADIANT mostrando uma SLD superior no grupo da combinação, o que levou a aprovação deste tratamento no Brasil**. O uso de **Interferon- α tem atividade na estabilização do tumor neuroendócrino e no controle da síndrome carcinoide**. Apesar de uma toxicidade superior aos tratamentos citados anteriormente, não sendo por isso a terapia de escolha, em alguns locais é um dos poucos tratamentos disponíveis. **Deve ser evitado e reservado apenas para os casos que já receberam várias linhas prévias de tratamento ou na indisponibilidade de medicações mais eficazes**. **Quimioterapia nos casos politratados ou sem outras opções de tratamento. Preferência para os esquemas de capecitabina combinada a oxaliplatina ou temozolamida. (NE3 GRD)**. **Sunitinibe é um inibidor oral dos receptores da tirosina kinase, que**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

incluem PDGFR, VEGFR e o C-KIT. Estudos fase II mostram eficácia limitada para tratamento dos tumores neuroendócrinos gastrointestinal, com média de TPD de 7 meses nos tumores carcinóides, não sendo recomendado para tumores neuroendócrinos gastrointestinal não pancreático. Essa droga está incorporada ao SUS para tratamento dos tumores renais.

Conclusão: O paciente apresenta diagnóstico de neoplasia neuroendócrina com metástase hepáticas e quadro compatível com síndrome carcinóide, de rápida progressão. Anatomopatológico revelando tumor neuroendócrino grau 2. Solicita o uso de octreotida e de sunitinibe medicação de referência, aprovado pela ANVISA, com melhor resultado para a doença em questão, sendo assim não foram usados outros medicamentos no tratamento da doença.

Os tumores neuroendócrinos (TNE) são neoplasias malignas heterogêneas originárias do sistema neuroendócrino difuso e se bem diferenciado também são chamados de tumores carcinóides. A cirurgia ainda é considerada a pedra fundamental para o tratamento principalmente nos casos de tumores localizados, sendo também é opção nos casos de metástase hepática. O tratamento sistêmico nos TNE tem se expandido muito, sendo opção direcionado para pacientes com doença metastática. Visa o tratamento de metástases hepáticas, de múltiplas metástases em diversos sítios do organismo ou a remissão de sintomas que comprometam a qualidade de vida do paciente.

Diversos métodos terapêuticos adjuvantes têm sido empregados e testados, tais como: radioterapia, quimioterapia e uso de interferon- α , com relativa melhora na sintomatologia não correspondente a melhores efeitos anti-tumorais e o uso de análogos da somatostatina. Estudos retrospectivos têm reportado a eficácia dos derivados da somatostatina como o octeotride na terapia direta para a doença hepática tanto na palição dos sintomas de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

excesso de hormônio, efeito anti-secretor, quanto pela indução de apoptose e de regressão tumoral controlando/bloqueando o crescimento do mesmo, efeito anti-tumoral. A octretotide está incluído na lista de Assistência Farmacêutica SUS na forma de apresentação solução injetável de 0,1mg, 10mg, 20mg e 30mg para o tratamento de: Acromegalia.

Sunitinibe é inibidor oral dos receptores da tirosina-kinase, demonstrou eficácia limitada nos estudos fase II para os tumores neuroendócrinos gastrointestinal, não sendo recomendado nesses tumores. Está incorporado ao SUS para tratamento de tumor renal.

V – REFERÊNCIAS:

1) Ministério da Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – DGITS/SCTIE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)-Relatório de Recomendação Acetato de lanreotida para o tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos. Brasília, 2018. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_AcetatoLanreotida_CP02_2018.pdf.

2) Papadaxis MA & Mcphee SJ. **Currents Medical Diagnosis & Treatment** 26. ed. New York: Lange Medical Publications, 2017.

3) Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruzsniwski P. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. **Neuroendocrinology** 2016; 103: 119-24. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26784901?dopt=Abstract>.

4) Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. **CA Cancer J Clin.** 2018; 68(6):471-87. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley>.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

com/doi/epdf/10.3322/caac.21493.

5) Riechelmann RP, Weschenfelder RF, Costa FP, Andrade AC, Osvaldt AB, Quidute ARP, Santos A, Hoff AAO, Gumz B, Buchpiguel C, Pereira BSV, Junior DML, Rocha Filho DR, Fonseca EA, Mello ELR, Makdissi FF, Waechter FL, Carnevale FC, Coura-Filho GB, Paulo GA, Girotto GC, Bezerra Neto JE, Glasberg J, Casali-da-Rocha JC, Rego JFM, Meirelles LR, Hajjar L, Menezes M, Bronstein MD, Sapienza MT, Fragoso MCBF, Pereira MAA, Barros M, Forones NM, Amaral PCG, Medeiros RSS, Araujo RLC, Bezerra ROF, D'Alpino Peixoto R, Aguiar Jr S, Ribeiro Jr U, Pfiffer T, Hoff PM, Coutinho AK. Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the Brazilian gastrointestinal tumour group. **Ecancer** 2017, 11:716. Disponível em: <https://ecancer.org/journal/11/716-guidelines-for-the-management-of-neuroendocrine-tumours-by-the-brazilian-gastrointestinal-tumour-group.php>.

6) Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, Müller HH, Arnold R; PROMID Study Group. 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. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/443612>.

7) Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde - CCATES. Faculdade de Farmácia UFMG. Departamento de Farmácia Social. Parecer Técnico-Científico PTC 18/2014. Eficácia e segurança do sunitinibe para o tratamento de pacientes com tumor neuroendócrino pancreático não ressecável. Belo Horizonte 2014. Disponível em: http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1438181354.pdf.

V – DATA:

17/05/2019

NATJUS – TJMG