

Nota Técnica 4329

Data de conclusão: 09/07/2020 09:32:41

Paciente

Idade: 50 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 4329

CID: C80 - Neoplasia maligna, sem especificação de localização

Diagnóstico: Neoplasia maligna, sem especificação de localização

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Exame anatomopatológico de linfonodo de mediastino e PET-CT.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Octreotide

Via de administração: Endovenosa

Posologia: Octreotide LAR 30mg de uso contínuo. Tomar comprimido via oral 01 vez ao mês.

*(Consideramos que a prescrição por via oral foi um engano, uma vez que não há apresentação por via oral deste medicamento.)

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Sim

O medicamento está incluído em: -

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Octreotide

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Há no SUS outras modalidades terapêuticas que podem ser utilizadas na condição da parte autora, como cirurgia, radioterapia e quimioterapia citotóxica.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Octreotide

Laboratório: Novartis Biociências S.A.

Marca Comercial: SANDOSTATIN

Apresentação: 30 MG PO SUS INJ CT FA VD TRANS + 1 SER DIL X 2,5 ML + SIST APLIC

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 5.150,73

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Octreotide

Dose Diária Recomendada: 30 mg

Preço Máximo de Venda ao Governo: 5.150,73

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Octreotide

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A base para o desenvolvimento da octreotida foi a descoberta da somatostatina em 1973, que desempenha papéis-chave na neurotransmissão e na inibição da secreção de diversos hormônios, entre eles o hormônio do crescimento, hormônios da tireóide, bem como enzimas pancreáticas e neuropeptídeos. Após essa descoberta, os receptores de somatostatina foram descritos como expressos em altos níveis em tumores neuroendócrinos originários dos tratos gastrointestinal e torácico. Além disso, a ligação da somatostatina ou do seu análogo octreotida nestes receptores demonstrou ser capaz de inibir a liberação de diversos hormônios e neuropeptídeos, sendo então sugerida como um possível tratamento em especial nos pacientes sintomáticos (3).

Um vez que a somatostatina tem uma duração in vivo muito curta, análogos da somatostatina, como a octreotida e lanreotida, foram desenvolvidos como agentes antitumorais para uso em pacientes com tumores neuroendócrinos. Dois estudos estabeleceram o papel dos análogos da somatostatina (SSAs) como agentes antiproliferativos em pacientes com tumores neuroendócrinos bem diferenciadas.

O ensaio clínico de fase 3 PROMID foi um estudo em que 85 pacientes com tumores neuroendócrinos metastático ou inoperável, sem tratamento prévio, assintomáticos ou com sintomas leves, foram randomizados para octreotida de liberação lenta (LAR) 30 mg por mês ou placebo (4). O desfecho primário foi tempo para progressão ou morte. O tempo médio para progressão do tumor nos grupos octreotide LAR e placebo foi de 14,3 e 6 meses, respectivamente (HR=0,34 IC 95% 0,20 a 0,59; P<0,001). Após 6 meses de tratamento, doença estável foi observada em 66,7% dos pacientes no grupo octreotide LAR e em 37,2% dos pacientes no grupo placebo. Não houve diferença em sobrevida global (HR 0,81 IC 95% 0,30 a 2,18). Uma análise posterior reavaliou os achados de sobrevida em longo prazo deste estudo, mantendo os achados anteriores de equivalência entre os dois grupos: mediana sobrevida de 84,7 meses no grupo octreotida LAR vs. 83,7 meses no grupo placebo (HR 0,83 P=0,51) (5). Estes dados de sobrevida devem ser avaliados com cautela, uma vez que se o paciente apresentasse progressão da doença no grupo placebo era permitido que ele passasse a receber octreotida LAR (de fato, 88,4% dos pacientes randomizados para placebo cruzaram para o grupo octreotide LAR após uma média de 9,2 meses).

O segundo estudo que avaliou essa questão foi o estudo CLARINET (5). Trata-se também de um ensaio clínico de fase 3, multinacional, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em que 204 pacientes foram randomizados para o análogo da somatostatina lanreotida ou placebo uma vez a cada 28 dias por 96 semanas. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão. A lanreotide, em comparação com o placebo, foi associado a uma sobrevida livre de progressão significativamente maior (mediana não alcançada vs. mediana de 18,0 meses, P <0,001) com taxa de risco para progressão ou morte de 0,47 (IC95% 0,30 a 0,73). As taxas

estimadas de sobrevida livre de progressão em 24 meses foram 65,1% (IC 95%, 54,0 a 74,1) no grupo lanreotide e 33,0% (IC 95%, 23,0 a 43,3) no grupo placebo. Não houve diferenças significativas entre os grupos na qualidade de vida ou na sobrevida global. O evento adverso mais comum relacionado ao tratamento foi diarreia (em 26% dos pacientes no grupo lanreotide e 9% nos pacientes do grupo placebo).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

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

Conclusão

Tecnologia: Octreotide

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: Há evidência de boa qualidade que o uso dos análogos de somatostatina (entre eles, o octreotide LAR) aumentam o tempo livre de progressão em pacientes com tumor neuroendócrino metastático, como no caso em tela. Não encontramos estudos que avaliaram a custo-efetividade dessa intervenção no cenário clínico pleiteado (tumor neuroendócrino metastático assintomático), mas há pelo menos um estudo mostrando que o tratamento é custo efetivo em um cenário relacionado (VIPOMA).

Apesar de eletivo, o tratamento não deve ser postergado, sendo assim sugerimos que o fármaco seja fornecido o mais brevemente possível. Cabe a equipe assistente reavaliar a resposta da paciente ao tratamento e suspender o mesmo se a paciente não apresentar resposta e/ou progressão da doença. Além disso, recomendamos que o fornecimento seja condicionado ao informe regular quanto a progressão da doença pelo menos a cada seis meses.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1 - Hainsworth JD, Greco A, Strosberg MR. Neuroendocrine neoplasms of unknown primary site. [\[Internet\]. UpToDate. 2020 \[cited June, 28 2020\]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/neuroendocrine-neoplasms-of-unknown-primary-site?search=tumor%20neuroend%C3%B3crino&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H7121028](https://www.uptodate.com/contents/neuroendocrine-neoplasms-of-unknown-primary-site?search=tumor%20neuroend%C3%B3crino&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H7121028)

2 - Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, Chan JA, Dillon JS, Heaney AP, Kunz PL, O'Dorisio TM, Salem R, Segelov E, Howe JR, Pommier RF, Brendtro K, Bashir MA, Singh S, Soulen MC, Tang L, Zacks JS, Yao JC, Bergsland EK. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* 2017, 46(6): 707-714.

3 - Pusceddu S, Prinzi N, Raimondi A, Corti F, Buzzoni R, Di Bartolomeo M, Seregni E, Maccauro M, Coppa J, Milione M, Mazzaferro V, de Braud F. Entering the third decade of experience with octreotide LAR in neuroendocrine tumors: A review of current knowledge. *Tumori*. 2019 Apr;105(2):113-120.

4 - Rinke A, Müller H, Schade-Brittinger C, Klose K, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape U, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, 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: A Report From the PROMID Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2009 27:28, 4656-4663.

5 - Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, et al. PlaceboControlled, 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.

6 - Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzsniwski P, CLARINET Investigators. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2014, 17;371(3): 224-33.

7 - Schonfeld WH, Eikin EP, Woltering EA, Modlin IM, Anthony L, Villa KF, et al. The cost-effectiveness of octreotide acetate in the treatment of carcinoid syndrome and vipoma. *Int J Technol Assess Health Care* 1998;14(3):514-25.

NatJus Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informado ser portadora de tumor neuroendócrino de mediastino com possível extensão para pâncreas em avaliação por PET-CT, assintomático. Ainda, segundo o mesmo laudo, há risco de morte se a paciente não receber o tratamento prescrito.

Os tumores neuroendócrinos são um grupo heterogêneo de neoplasias que diferem no comportamento biológico, aparência histológica e resposta ao tratamento. Vários tipos dessas neoplasias (por exemplo, tumores neuroendócrinos bem diferenciados do trato gastrointestinal e pâncreas, câncer de tireoide medular, feocromocitomas) são caracterizados por crescimento lento e secreção frequente de hormônios ou substâncias vasoativas (1). Na maioria dos casos, esses tumores têm aparência histológica típica e são diagnosticados por exame anatomopatológico.

Os tumores neuroendócrinos são, dependendo da situação clínica, tratados com terapia local (por exemplo, exploração cirúrgica para ressecção de um tumor primário suspeito, ressecção de metástases hepáticas, terapia não cirúrgica direcionada ao fígado para doenças predominantemente hepáticas) ou terapia sistêmica. Nesta última, podem ser utilizados análogos de somatostatina (octreotida ou lanreotida de ação prolongada, como pleiteado no processo), everolimus, radioterapia e quimioterapia (2).