

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** Vara Única

**COMARCA:** Espinosa

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0005626

**IDADE:** 55 anos

**Sexo:** Masculino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10: C25

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento : Lanreotida Autogel 120mg

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Tratamento de neoplasia neuroendócrina diferenciada do íleo metastático (fígado e peritônio).

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 63.443

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informações acerca da utilização do medicamento Lanreotida Autogel 120mg para tratamento de neoplasia neuroendócrina diferenciada do íleo metastático (fígado e peritônio).

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentos médicos datados de 04/05/2024, trata-se de VFS, 55 anos, em com diagnóstico de neoplasia neuroendócrino bem diferenciada G1 do íleo metastático (fígado e peritônio), estágio clínico iV -Ki67 <1% com quadro compatível com síndrome carcinóide Indicado tratamento com lanreotida autogel 120 mg, via subcutânea, mensalmente, melhor tratamento que pode ajudar o paciente neste momento, com melhora da qualidade de vida, e aumento da sobrevida livre de progressão da doença.

Os tumores neuroendócrinos (TNE), antigamente chamados de carcinóides são neoplasias com origem nas células neuroendócrinas, ou células enterocromafins, células secretoras do sistema neuroendócrino, que são capazes de produzir uma variedade de peptídeos vasoativos hormonais neurotransmissores, neuromoduladores e neuropeptídeos. Afeta todas as idades e sua incidência varia de estudo para estudo

conforme a metodologia empregada, sendo descritos 3.000 novos casos/ano ou 1 caso novo por 1 milhão de habitantes e 1% em autópsias. **Esta variação retrata a dificuldade para seu diagnóstico, uma vez que seus sintomas podem ser vagos, inespecíficos, de lenta evolução, comuns a outras doenças, levando a confusão com outras condições** tais como: síndrome do cólon irritável, doença de Crohn, gastrite, úlcera péptica, asma, menopausa ou sintomas de hiperglicemia ou de hipertensão arterial. **As células neuroendócrinas são encontradas em todos os órgãos sólidos, pele e membranas mucosas, e, por esse motivo, os TNE podem originar-se em diversos locais, sendo mais comuns mais comuns no trato gastrointestinal (TGI) em 55% dos casos; pulmão e/ou brônquios em 30% dos pacientes, sendo o restante frequente no timo e pâncreas dos pacientes. Podem ser benignos ou malignos,. No trato digestivo a maioria dos TNE ocorrem no intestino delgado (45%, mais comum no íleo), seguido do reto (20%), apêndice (16%), colo (11%) e estômago (7%).e frequentes no TGI são: estômago, intestino delgado, apêndice e reto.**

Os tumores que cursam com liberação de hormônios associado a sintomas são classificados como funcionantes, enquanto os não funcionantes podem apresentar sintomas tardios relacionados a efeito de massa ou metástases hepáticas (4). Os TNE pancreáticos funcionantes são classificados de acordo com o hormônio que secretam predominantemente e com a síndrome clínica resultante (por exemplo, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma e somatostatina) (5). Os tumores funcionantes podem se tornar hipersecretivos, levando a síndrome carcinoide (SC), um conjunto de sintomas mediados por peptídeos vasoativos liberados pelos tumores na circulação sistêmica (6). A SC ocorre predominantemente em pacientes com TNE do intestino médio, mas também pode estar presente em TNE de outro sítio, principalmente quando associado a metástases hepáticas (7,8).. **N A maioria ocorrem sem relação com doenças genéticas**, mas existem casos ligados as síndromes endócrinas familiares como a Neoplasia endócrina

múltipla tipo 1 (NEM 1), neurofibromatose e doença de Von Hippel Lindau.

**A histopatologia tumoral é fundamental para o diagnóstico, tem valor prognóstico, é importante no planejamento da conduta terapêutica, porém não tem valor no diagnóstico de malignidade que depende da presença de metástase ou invasão. A imunohistoquímica também é importante e deve ser realizada na busca de citoqueratina de baixo peso, sinaptofisina e cromogranina A para confirmar a natureza neuroendócrina desses tumores, que compartilham marcadores de células endócrinas gerais. O prognóstico depende do tamanho do tumor; da presença de invasão vascular, linfática e das camadas da parede dos órgãos; do grau de atipia celular; da proporção núcleo-citoplasma; da presença e extensão de necrose tumoral e do índice mitótico. Marcadores de proliferação celular como Ki-67 e a expressão de p53 são associados com maior agressividade do tumor. Assim os TNE são classificados pela Organização Mundial de Saúde em 3 categorias: grau 1 (G1) bem diferenciados (Ki67  $\leq$  2% e  $<$  2 mitoses/10 campos de grande aumento (HPF), grau 2 bem diferenciados (Ki67 3%–20% e 2–20 mitoses/10 HPF) e grau 3 (G3) pouco diferenciados (Ki67  $>$  20% e  $>$  20 mitoses/10 HPF). Os G1 e G2 são caracterizados como padrões altamente diferenciados com grupos aninhados ou formações pseudoglandulares. O G3 corresponde aos carcinomas neuroendócrinos e pode conter padrão de células pequenas ou grandes. Na maioria dos casos os tumores são bem diferenciados, com baixos índices de proliferação e de crescimento lento. As metástases mais comuns são as hepáticas e mais raramente a óssea, pulmonar e linfática.**

Esses tumores **devido sua característica neuroendócrino, algumas vezes podem cursam com liberação de hormônios (tumores funcionantes) associado a sintomas, outras vezes não secretam substâncias e são não funcionantes e apresentam sintomas tardios relacionados a efeito de massa ou metástases hepáticas, com prejuízo ao funcionamento do órgão.** Quando funcionantes de acordo com sua

localização podem produzir certos tipos de hormônio como serotonina, histamina, insulina, gastrina, glucagon, somatostatina e cromogrina. Quando ocorre a hipersecreção hormonal determinam a síndrome carcinóide (SC). A SC é um conjunto de sintomas mediados por peptídeos vasoativos liberados pelos tumores na circulação sistêmica. Seus principais sintomas são: rubor cutâneo súbito, de face, pescoço e colo, em 94% dos casos, diarreia secretória em 78% dos pacientes, dor abdominal em 50%, cardiopatia carcinóide também em 50% dos casos de SC sibilos em 15% dos casos,. Pode também ocorrer câibras, telangiectasia venosa, alterações cutâneas, dispneia, tonteiras, fadiga. O rubor pode estar associado a hipotensão arterial e levar a aumento na frequência de pulso. A diarreia é considerada o componente mais debilitante da SC, podendo variar de poucos episódios até 30 evacuações por dia, podem ser explosivas e acompanhadas de desconforto abdominal e urgência fecal, com episódios ocorrendo inclusive durante o sono ou jejum. O tempo de trânsito intestinal pode ser extremamente curto, com fezes tipicamente aquosas não sanguinolentas, levando a perda de nutrientes vitais para o corpo, como potássio e água, gerando desequilíbrio hidroeletrolítico e potencial risco de vida e afetando a qualidade de vida do paciente e o bem-estar emocional, social, físico e ocupacional, gerando a ansiedade, depressão e fadiga. Manifestações menores como obstrução ureteral, doença de Peyronie, úlcera péptica, pelagra e edema infiltrativo persistente também foram descritas na SC. Nos casos de doença avançada, a dor e obstrução podem advir de fibrose do mesentério, isquemia intestinal, linfadenopatia ou ascite. Outros sintomas são anemia e deficiências nutricionais por mal absorção ou sangramento intestinal. Dentre os TNE associados à síndrome, predominam os do intestino delgado cerca de 10%, menos de 1% no apêndice e em outros sítios, principalmente na presença metástase hepática. TNE gástricos e brônquicos são associados com síndromes atípicas.

No diagnóstico, o estágio de apresentação da doença depende da localização primária do tumor, do grau de diferenciação, raça e sexo. Geralmente estes tumores são diagnosticados entre a quarta e sexta década de vida. A propedêutica do TNE varia de acordo com a sensibilidade para cada caso, sendo os exames de imagem preferenciais para o diagnóstico pois auxiliam na localização e estadiamento dos tumores. Os exames com indicação de uso são a tomografia computadorizada (CT), ultrassonografia endoscópica e endorretal (USER) e ressonância nuclear magnética (RNM). O PET/CT 68Ga-análogo de somatostatina ou octreoscan podem ser usados para determinar a expressão do receptor de somatostatina, exame necessário para a indicação de terapia com radiofarmacos. Algumas dosagens séricas de proteínas, aminas biogênicas e hormônios característicos como a proteína de expressão p55, ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA) e a cromogranina-A (Cg-A), podem ser utilizados como marcadores moleculares para o diagnóstico, monitorização clínica e prognóstico dos pacientes. No caso de TNE do íleo ou jejuno, o diagnóstico se faz normalmente por análise histológica de lesões a esclarecer em procedimentos pré ou pós-cirúrgicos.

Estes tumores são classificados de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) morfológicamente em 3 grupos:

- Grau 1 (G1): Índice de proliferação (Ki67)  $\leq 3\%$  e taxa de mitose  $< 2$  mitoses/2 mm<sup>2</sup>
- Grau 2 (G2): Ki67 de 3%–20% e 2–20 mitoses/2 mm<sup>2</sup>
- Grau 3 (G3): Ki67  $> 20\%$  e  $> 20$  mitoses/2 mm<sup>2</sup>

Os tumores G1 e G2 são bem diferenciados com grupos aninhados ou formações pseudoglandulares. O tumor pouco diferenciado (G3) corresponde aos carcinomas neuroendócrinos com um padrão de pequenas ou grandes células.

A sobrevida global (SG) dos pacientes com TNE depende do sítio primário do grau e estadiamento dos tumores, apresentando diferença significativa entre indivíduos nos estádios I e II, quando comparados

aos estádios III e IV e entre indivíduos com tumores pouco ou bem diferenciados. A maioria dos TNE gastroenteropancreáticos bem diferenciados são indolentes e 50% dos pacientes com TNE apresentam metástases no momento do diagnóstico, o que reduz a **SG dos pacientes**, levando a um **prognóstico significativamente pior**. Assim o seu **prognóstico está ligado ao diagnóstico precoce**, e merece também destaque o fato de **mais de 90% dos pacientes são diagnosticados e tratados, por anos indevidamente, como outra doença, determinando o diagnóstico correto tardio numa fase avançada da doença**. Embora o diagnóstico em estágio avançado dificulte a cura, a **SG é geralmente melhor do que para pacientes com outras neoplasias, e os pacientes podem ter seus sintomas manejados de forma adequada por vários anos**. A **SG está intimamente ligada à histopatologia, tamanho e extensão tumoral; presença de metástases hepáticas e comprometimento locorregional, fundamentais para o diagnóstico, prognóstico e planejamento do tratamento**. A taxa de sobrevida em 5 anos varia entre **51% e 80%**, mediana da SG apresentada em um estudo norte-americano retrospectivo com 64.971 casos de 9,3 anos (112 meses), variando entre 16,2 e 8,3 anos nos tumores G1 e G2, respectivamente, até apenas 10 meses nos pacientes G3. **Tumores mais diferenciados, em estádios menores e sem metástases hepáticas tem melhor prognóstico e maior sobrevida global**. Porém, como a maioria é diagnosticada tardiamente com **doença avançada acometendo outros órgãos, a mediana da SG nos casos moderadamente ou bem diferenciados e com metástases distantes é de 33 meses**.

O tratamento do TNE pode ser tanto direcionado para o controle dos sintomas da **SC**, quanto para o controle do crescimento tumoral, objetivando a melhora da qualidade de vida ou da sobrevida dos pacientes. Deve ser individualizado a depender do tipo e localização e extensão do tumor, dos sintomas associados, bem como do seu estado geral. 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. Estes tumores costumam ser indolentes e podem permanecer estáveis durante meses ou anos sem tratamento, não existindo evidências de que o tratamento com drogas tenha impacto na sobrevida global ou na qualidade de vida destes pacientes. **Até o momento o único tratamento curativo para os TNE ressecáveis e na ausência de metástases é a cirurgia.** A retirada de **todo o tumor** com intenção de cura em todos os casos elegíveis (doença ressecável) **é relacionada a excelentes taxas de sobrevida a longo prazo.** A extensão da ressecção depende do local de origem e do tamanho do tumor primário. **A meta do tratamento é a remoção cirúrgica do tumor com finalidade curativa ou como medida de alívio dos sintomas, controle do crescimento do tumor e manutenção/melhoria da qualidade de vida.**

Contudo, na maioria dos indivíduos com TNE pancreático ou de intestino delgado, a presença de doença metastática no momento do diagnóstico inviabiliza a ressecção completa. Assim na 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 G1 e G2 sintomáticos, com ou sem o envolvimento de linfonodos mesentéricos associada a cirurgia paliativa com a ablação com quimioterápicos e radiofrequência das metástase hepáticas. A cirurgia paliativa tem sido associada com a melhora significativa dos sintomas da síndrome carcinóide, e parece favorecer um relativo aumento da sobrevida. Em casos avançados a citorredução pode ser utilizada visando a melhoria da qualidade de vida. Abordagens cirúrgicas muito agressivas de grandes massas metastáticas, incluindo transplante de fígado, são realizadas, mas seu impacto real na evolução dos pacientes ainda não foi estabelecido.

**Atualmente, não há tratamento curativo para pacientes com massas tumorais extensas, metastáticas. O tratamento da SC, constitui uma parte importante dos cuidados paliativos com tratamentos** incluindo

**terapia direcionada ao fígado, quimioterapia, imuno biológicos como o alfa-interferon, análogos da somatostatina (SSA); a terapia com radionuclídeos (com receptor de peptídeos radiomarcados) e drogas que interferem na via da serotonina, para melhorar a qualidade de vida destes pacientes.**

**Os SSA, como a octreotida e a lanreotida, possuem alta afinidade ao receptor de somatostatina tipo 2 e moderada ao receptor tipo 5 e controlam a hipersecreção e os sintomas da SC. Os SSA de ação prolongada têm potencial de controlar os sintomas de diarreia grave e rubor em pacientes com SC e podem inibir a proliferação das células endócrinas. Podem exercer ações antiproliferativas, pois inibem a liberação de peptídeos pelas células tumorais, gerando redução da ação de fatores de crescimento e aumento no número de apoptoses. É considerado a primeira linha de tratamento dos TNE, sendo preferencial naqueles casos sem tratamento prévio de chamados TNE gastroenteropancreáticos (tGEP) bem diferenciados, inoperáveis, avançados, progressivos, com  $Ki67 < 10\%$ , conforme as diretrizes canadenses e nacionais. As melhores respostas são observadas com SSA que possuem meia vida mais longa como octreotide e o lanreotídeo (LAR). Estas drogas apresentam segurança e eficácia semelhantes no tratamento de tGEP bem diferenciados, tais como carcinóides com características de SC para controle dos sintomas. O principal efeito desses medicamentos é a estabilização tumoral em relação à conduta expectante medida por critério radiológico, melhoria expressiva da qualidade de vida e aumento da sobrevida livre de progressão da doença, não sendo observando regressão da doença ou efeito na SG. A imunoterapia com interferon (leucocitário ou recombinante), indicado em pacientes com tumores de baixo índice proliferativo e doença metastática ainda limitada, reduz a síntese hormonal, aumenta a fibrose nas massas tumorais e apresenta atividade antiproliferativa importante. Entretanto, seus efeitos parecem ser transitórios, com os sintomas e as**

alterações bioquímicas retornando aos níveis pré-tratamento na maioria dos pacientes dentro de algumas semanas após a suspensão da terapia. **Na doença não ressecável, por extensão ou localização, progressiva, metástases predominantemente hepáticas ou limitadas ao fígado inoperáveis e sintomáticas, de difícil controle e ainda com tumores bem ou moderadamente diferenciados e boa capacidade funcional recomenda tratamento locorregional por quimioembolização ou embolização hepáticas com doxorrubicina, mitomicina e cisplatina. Pacientes com SC sem nenhuma resposta ao octreotida ou interferon isolados, podem ser tratados com a combinação destes. Em tGE não pancreáticos, metastáticos, inoperáveis, na ausência de resposta a terapia sistêmica com AS e progressão tumoral preconiza-se o uso de terapia alvo com everolimo. Ainda nos tumores bem diferenciados inoperáveis 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%. É reservada para o tratamento da doença disseminada em pacientes com piora dos sintomas ou com o aparecimento de fatores relacionados a um prognóstico mais grave (disfunção hepática, cardiopatia ou síndrome carcinóide não controlada). Apesar de não haver muitos estudos determinando de forma precisa, admite-se que índices de proliferação celular acima de 10%, associados à doença disseminada, podem ser considerados como indicação para quimioterapia. Na SC severa, não responsiva às medicações sistêmicas, a embolização ou ligadura da artéria hepática, isoladamente ou em combinação com a administração de interferon ou quimioterapia, podem ser eficientes em reduzir o volume tumoral.**

**A lanreotida (LAR), é um AS endógena, aprovado pela ANVISA para o tratamento dos tGEP irressecáveis, localmente avançados ou metastáticos em adultos, que inibe diferentes funções endócrinas, neuroendócrinas, exócrinas e parácrinas, com maior afinidade pelos**

**receptores 2 e 5 da somatostatina humana, e menor afinidade pelos receptores 1,3 e 4. Sua maior especificidade e afinidade a estes receptores permite seu uso terapêutico nas neoplasias com expressão destes receptores ou que são mediadas por estes, como nos TNE. Possui ação antissecretória exócrina geral, portanto tem potencial de inibir a secreção de serotonina em TNE funcionantes e a secreção intestinal de hormônios digestivos e mecanismos de proliferação celular, sendo potencialmente útil no tratamento de sintomas relacionados aos TNE do TGI, especialmente os carcinoides. A LAR tem potencial de inibir o aumento do fluxo sanguíneo na artéria mesentérica e no sistema porta, induzido pela alimentação e reduz significativamente a secreção jejunal de água, sódio, potássio e cloro, efeito não significativo sob a secreção de secretina ou da gastrina. Também tem o potencial de reduzir a atividade tumoral de forma direta e indireta. O mecanismo direto envolve a ativação de receptores de somatostatina em células tumorais. Os mecanismos indiretos incluem a inibição de fatores de crescimento mitogênicos, como o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), e a inibição angiogênese tumoral pela interação dos receptores da somatostatina em células endoteliais e em monócitos. Estudos, com melhor qualidade metodológica, compararam-se os AS, LAR e octreotida com placebo em participantes não tratados anteriormente, com TNE irressecáveis localmente avançados ou metastáticos graus 1 ou 2, com as lesões primárias principalmente no intestino médio e pâncreas e com metástases majoritariamente hepáticas. Não há estudos de comparação direta entre esses dois medicamentos. Pode-se observar um efeito de ambos os AS na sobrevida livre de progressão (SLP), de forma que a chance de progressão tumoral ou morte foi 68% menor, a qualquer tempo, no grupo octreotida LAR em relação ao grupo que recebeu placebo (HR 0,32; IC 95% 0,19 a 0,55; P=0,000015) e 53% menor no grupo LAR em comparação com placebo (HR 0,47; IC 95% 0,30 a 0,73). Em indivíduos com progressão da doença em uso de AS há evidência de**

qualidade mais limitada de que a associação de octreotida e everolimo traga maior benefício na sobrevida livre de progressão que o uso de octreotida isolado. Não foram relatados casos de regressão tumoral e observou-se poucos casos com resposta parcial sendo o principal efeito dos medicamentos o de estabilização dos tumores avaliado por critérios radiológicos, sem efeito na SG. Os estudos científicos de fase III demonstram que a octreotide LAR aumenta a SLP, porém sem aumento de SG, com perfil de toxicidade tolerável. O estudo Clarinet, demonstra resultados de mediana da SLP para os pacientes tratados com LAR de 96 semanas, enquanto a mediana da PFS do grupo placebo foi de 72 semanas, sendo o impacto do uso desta droga de 22 semanas, ou seja não mais que 5,5 meses. Assim o tratamento com AS, seja a octreotida-LAR ou a LAR, é considerado a estratégia inicial de eleição em casos TNE bem diferenciado de intestino delgado com metástases em fígado e síndrome carcinoide, por retardar a progressão da doença e controlar adequadamente os sintomas hormonais. O LAR apresenta como efeitos adversos mais comuns distúrbios do sistema gastrointestinal, como diarreia, dor abdominal leve ou moderada e transitória, colelitíase, reações no local da injeção (dor, nódulos e endurecimento), bradicardia sinusal, vertigem, cefaleia, letargia, alopecia ou hipotricose.

Em relação ao tratamento com octreotida LAR o Instituto de Evaluación de Tecnologías em Salud e Investigación (IETS) no Peru considerou que seu financiamento não seria custo-efetivo comparado ao placebo não recomendaram seu uso e o Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) na Nova Zelândia declinou a aplicação do fundo público para financiar o tratamento com essa tecnologia. O Departamento de Avaliação de Tecnologias Sanitárias e Saúde Baseada em Evidência, Chile emitiu uma recomendação favorável de uso da medicação, assim como a Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), da Austrália que recomendou seu uso em pacientes com já haviam sido tratados previamente com esta medicação e que este deve

ser interrompido caso não haja resposta ao tratamento clinicamente significativa com redução da frequência e gravidade dos sintomas após 3 meses em uso. A Haute Autorité de Santé (HAS) na França emitiu um parecer favorável à manutenção deste medicamento na lista de reembolsáveis. Assim como a Agency for Care Effectiveness (ACE), Singapura que recomendou a tecnologia, por considerar que existe uma lacuna terapêutica na lista de medicamentos, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), Portugal também considera a utilização da desta tecnologia. Em relação ao posicionamento do tratamento com lanreotida LP Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá concluiu que é efetiva para controlar os sintomas, com um perfil de segurança. Já o Departamento de Avaliação de Tecnologias Sanitárias e Saúde Baseada em Evidência, Chile emitiu recomendação favorável, Agency for Care Effectiveness (ACE), Singapura recomendou que a tecnologia estivesse no fundo de assistência medicamentosa. A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) em Portugal considera a utilização da tecnologia. No Brasil, ainda não existe diretrizes elaboradas pelo Ministério da Saúde para tratamento do TNE. Há, entretanto, procedimento disponível na Tabela de Procedimentos do SUS por meio do qual é possível fazer o tratamento utilizando a quimioterapia paliativa para apudoma na doença loco-regional avançada, inoperável, metastática ou recidivada, em cardiopatia associada a SC ou em tumor neuroendócrino (03.04.02.011-7 - QUIMIOTERAPIA DO APUDOMA/TUMOR NEUROENDÓCRINO AVANÇADO). Os SSA: LAR e octreotida, ambos de liberação prolongada já estão incorporados os SUS para o tratamento de acromegalia e gigantismo hipofisário conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da acromegalia. Em 01 de fevereiro de 2024, a CONITEC deliberou por unanimidade, recomendação favorável a incorporação da lanreotida LAR e recomendação desfavorável a incorporação da

octreotida LAR para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais (síndrome carcinoide), esta recomendação justifica-se pela maior eficiência (menor custo e maior benefício) da lanreotida LP em relação a quimioterapia e da razão de custo-efetividade incremental da octreotida em relação a lanreotida LP. É importante salientar que o tratamento oncológico no SUS pode ser ressarcido aos hospitais através do reembolso do valor proposto para a APAC específica. O esquema de tratamento é definido pelo hospital, que estabelecem sua conduta/protocolos de tratamento e os medicamentos que serão oferecidos aos pacientes, a partir da definição médico. Por tanto apesar da recomendação desfavorável à incorporação no SUS, a octreotida LAR ainda pode fazer parte do esquema de tratamento definido pelo hospital para tratamento quimioterápico paliativo de apudoma ou de TNE, com doença loco-regional avançada, inoperável, metastática ou recidiva (SIGTAP: 03.04.02.011-7), caso assim seja estabelecido pelo protocolo do serviço de saúde assistencial do hospital.

**Conclusão:** trata-se de paciente de 55 anos, em com neoplasia neuroendócrino bem diferenciada G1 do íleo metastático (fígado e peritônio), estágio clínico IV -Ki67 <1% com quadro compatível com síndrome carcinóide Indicado tratamento com lanreotida autogel 120 mg, via subcutânea, mensalmente, melhor tratamento que pode ajudar o paciente neste momento, com melhora da qualidade de vida, e aumento da sobrevida livre de progressão da doença.

Os TNE 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 e podem ser classificados em diferenciados G1 e G2 ou pouco diferenciados G3 e ainda nos estádios I

a IV de acordo com comprometimento locorregional e presença de metástase. A histopatologia, o tamanho e a extensão do tumor, o comprometimento locorregional e presença de metástases hepáticas são fundamentais para o diagnóstico, prognóstico e planejamento terapêutico, além de influenciarem na sobrevida global. Os tumores mais diferenciados, em estádios menores e sem metástases hepáticas tem melhor prognóstico com maior sobrevida global. **A mediana da sobrevida global em indivíduos com tumores bem ou moderadamente diferenciados e com metástases distantes é de 33 meses. Não há tratamento curativo para pacientes com massas tumorais extensas, metastáticas, porém a qualidade de vida nos casos de tumores funcionantes tem melhorado significativamente com a introdução de tratamentos biológicos, particularmente dos análogos de somatostatina. No TNE gastroenteropancreático funcionante que cursa com sintomas como diarreia e rubor, o tratamento com os análogos da somatostatina (octreotida ou lanreotida) é considerado como terapia de primeira linha. Em relação aos sintomas, o placebo apresentou redução parcial ou completa da diarreia em 12% dos pacientes, já a lanreotida LP e a octreotida LAR em 65% dos pacientes. A certeza global do corpo da evidência avaliada pela ferramenta GRADE foi considerada muito baixa para este desfecho. O resultado da avaliação econômica evidência que o investimento na lanreotida LP é considerado mais eficiente.**

Conforme as diretrizes brasileiras e canadenses o tratamento com AS, como o LAR, é considerado a primeira linha de tratamento do TNE, preferencialmente nos tGEP bem diferenciados, inoperáveis, avançados, progressivos, com Ki67<10%. Esta droga apresenta segurança e eficácia no tratamento de TNE GEP bem diferenciados e é também empregada no controle dos sintomas da síndrome carcinóide. O principal efeito desses medicamentos é a estabilização dos tumores em relação à conduta expectante medida por critério radiológico, melhoria expressiva da qualidade de vida, não sendo observando

regressão da doença ou efeito na sobrevida global. Vale ressaltar que a literatura demonstra resultados de mediana da PFS para os pacientes tratados com LAR de 96 semanas, enquanto a mediana da PFS do grupo placebo foi de 72 semanas, sendo o impacto do uso desta droga de 22 semanas, ou seja não mais que 5,5 meses. Em relação ao uso do LAR as agências internacionais a saber: o Instituto de Evaluación de Tecnologías em Salud e Investigación (IETS) no Peru considerou que seu financiamento não seria custo-efetivo comparado ao placebo não recomendaram seu uso e o Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) na Nova Zelândia declinou a aplicação do fundo público para financiar o tratamento com essa tecnologia. O Departamento de Avaliação de Tecnologias Sanitárias e Saúde Baseada em Evidência, Chile emitiu uma recomendação favorável de uso da medicação, assim como a Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), da Austrália que recomendou seu uso em pacientes com já haviam sido tratados previamente com esta medicação e que este deve ser interrompido caso não haja resposta ao tratamento clinicamente significativa com redução da frequência e gravidade dos sintomas após 3 meses em uso. A Haute Autorité de Santé (HAS) na França emitiu um parecer favorável à manutenção deste medicamento na lista de reembolsáveis. Assim como a Agency for Care Effectiveness (ACE), Singapura que recomendou a tecnologia estivesse no fundo de assistência medicamentosa, já que há uma lacuna terapêutica na lista de medicamentos, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED), Portugal também considera a utilização da desta tecnologia. Em relação ao posicionamento do tratamento com lanreotida LP Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá concluiu que é efetiva para controlar os sintomas, com um perfil de segurança.

O LAR apresenta como efeitos adversos mais comuns distúrbios do sistema gastrintestinal, como diarreia, dor abdominal leve ou moderada e transitória, colelitíase, reações no local da injeção (dor, nódulos e

endurecimento), bradicardia sinusal, vertigem, cefaleia, letargia, alopecia ou hipotricose.

Em fevereiro de 2024 os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 126º Reunião Ordinária da Conitec, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação da lanreotida LAR e não recomendar a incorporação da octreotida LAR para o tratamento de pacientes com sintomas associados a tumores endócrinos gastroenteropancreáticos funcionais (síndrome carcinoide), esta recomendação justifica-se pela maior eficiência (menor custo e maior benefício) da lanreotida LP em relação a quimioterapia e da razão de custo-efetividade incremental da octreotida em relação a lanreotida LP.

#### **V – REFERÊNCIAS:**

- 1) Araújo NAA, Pantaroto A, Oliveira CT. Tumores neuroendócrinos: revisão de literatura. **Perspectivas Médicas**. 2012;23(1):35-41. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=243225435007>.
- 2) Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 354 Abril/2018 Acetato de lanreotida para tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos. Brasília, 2018. 53p. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Lanreotida\\_Tumores.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Lanreotida_Tumores.pdf).
- 3) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS. Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS. Relatório de recomendação nº 876 Fevereiro/2024. Acetato de lanreotida e acetato de octreotida de liberação prolongada para tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos funcionais. Brasília, 2024. 53p. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Lanreotida\\_Tumores.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Lanreotida_Tumores.pdf).
- 4) Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais. Diretrizes para o

tratamento de tumores neuroendócrinos pelo grupo brasileiro de pesquisa em tumor gastrointestinal. II Simpósio Internacional do Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais. Rio de Janeiro, Agosto de 2017. Disponível em: <https://ecancer.org/.../716-pt-guidelines-for-the-management-of-neuroendocrine-tumor>.

5) Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol** 2020;31(7):P844-60. Disponível em: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2936394-8>

6) Gregersen T , Grønbaek H , Worsøe J , Schlageter V , Laurberg S and Krogh K. Effects of sandostatin LAR on gastrointestinal motility in patients with neuroendocrine tumors. **Scand J Gastroenterol.** 2011;46(7-8):895- 902. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623673>.

7) Rustgi SD, Oh A, Yang JY, Kang D, Wolin E, Kong CY, Hur C, Kim MK. Initiation of Somatostatin analogues for neuroendocrine tumor patients: a cost-effectiveness analysis **BMC Cancer.** 2021;21:597. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8146685/pdf/12885\\_2021\\_Article\\_8306.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8146685/pdf/12885_2021_Article_8306.pdf).

8) Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Goes 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. **J Clin Oncol.** 2009;27(28):4656-63. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2009.22.8510>.

9) Strosberg JR, Yao JC, Bajetta E, Aout M, Bakker B, Hainsworth JD, Ruszniewski PB, Van Cutsem E, Öberg K, Pavel ME. Efficacy of octreotide long-acting repeatable in neuroendocrine tumors: RADIANT-2 placebo arm post hoc analysis. **Endocr Relat Cancer.** 2015;22(6):933-40. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4609826/pdf/ERC150314.pdf>

10) Acetato de lanreotida Somatuline® autogel® Bula com informações técnicas aos profissionais de saúde. Disponível em: <http://www.spharmus.com.br/wp-content/uploads/2019/10/somatuline.pdf>

11) Chan JA, kulke M. **Metastatic well-differentiated gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors: Systemic therapy options to control tumor growth.** In: Golberg RM, Savarse DMF. UpToDate, 2020. Acessado em: 30/04/2020. Disponível em:

[https://www.uptodate.com/contents/metastatic-well-differentiated-gastrointestinal-neuroendocrine-carcinoid-tumors-systemic-therapy-options-to-control-tumor-growth?search=lanreotide%20treatment%20neuroendocrine%20tumours&source=search\\_result&selectedTitle=6~150&usage\\_type=default&display\\_rank=6](https://www.uptodate.com/contents/metastatic-well-differentiated-gastrointestinal-neuroendocrine-carcinoid-tumors-systemic-therapy-options-to-control-tumor-growth?search=lanreotide%20treatment%20neuroendocrine%20tumours&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6)

**V - DATA:**

22/05/2024 NATJUS - TJMG