

# Nota Técnica 188712

Data de conclusão: 27/12/2023 16:12:30

## Paciente

---

**Idade:** 43 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Cachoeira do Sul/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 1ª Vara Federal de Santa Cruz do Sul

## Tecnologia 188712

---

**CID:** C72.9 - Neoplasia maligna do sistema nervoso central, não especificado

**Diagnóstico:** C72.9 - Neoplasia maligna do sistema nervoso central, não especificado

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** TEMOZOLOMIDA

**Via de administração:** via oral

**Posologia:** temozolomida na dose de 325mg ao dia por 5 dias a cada 4 semanas, por uma total de 12 ciclos

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim

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

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Sim

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** TEMOZOLOMIDA

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde recomendam cirurgia, radioterapia, diversos quimioterápicos e também de cuidados paliativos.**

**Existe Genérico?** Sim

**Existe Similar?** Sim

**Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: conforme tabela CMED**

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** TEMOZOLOMIDA

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** TEMOZOLOMIDA

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

## Evidências e resultados esperados

---

Tecnologia: TEMOZOLOMIDA

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** A temozolomida é um antineoplásico alquilante que funciona como pró-fármaco. Nos tecidos do corpo, é convertido em seu agente ativo, que provoca dano direto à molécula de DNA, o que induz à morte celular. É bem absorvido por via oral e sua principal indicação de bula é o tratamento de tumores do sistema nervoso central (12).

Recuperamos apenas um ensaio clínico de fase III que incluiu pacientes com diagnóstico de gliomas de baixo grau e de alto risco. Trata-se de um estudo multicêntrico, que incluiu 477 pacientes de 19 países, com 18 anos ou mais, diagnosticados com glioblastoma de grau II e que apresentavam ao menos uma característica de alto risco (idade acima de 39 anos, doença progressiva, tumor com mais de 4 cm, entre outros), os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber radioterapia (N=240) ou tratamento oral temozolomida em ciclos de 21 dias (N=237) (13). A mediana de acompanhamento dos pacientes foi de 48 meses. Quando avaliado o desfecho sobrevida livre de progressão, não foi observada diferença entre os grupos (Razão de Riscos/HR 1,16; IC95% 0,9 a 1,5; P=0,22). Eventos adversos hematológicos de grau 3-4 ocorreram em 32 (14%) de 236 pacientes tratados com temozolomida e em um (<1%) de 228 pacientes tratados com radioterapia. Infecções de grau 3-4 ocorreram em oito (3%) de 236 pacientes tratados com temozolomida e em dois (1%) dos 228 pacientes tratados com radioterapia. Fadiga moderada a grave foi registrada em oito (3%) pacientes no grupo de radioterapia (grau 2) e 16 (7%) no grupo de temozolomida. Ao final do seguimento, 119 (25%) de todos 477 pacientes randomizados haviam morrido (63 [26%] no grupo de radioterapia e 56 [24%] no grupo da temozolomida), quatro pacientes morreram devido a causas relacionadas ao tratamento: dois no grupo da temozolomida e dois no grupo da radioterapia. Uma análise que avaliou qualidade de vida dos pacientes também foi realizada, não encontrando diferença significativa entre os grupos no escore de qualidade de vida, aferido pelo instrumento (HRQOL, do inglês Health Related Quality of Life Questionnaire) (diferença média de pontos entre os grupos: 0,06, IC95% -4,64-4,75, P=0,98) (14).

Está disponível, na literatura científica, um conjunto de outros estudos abordando o uso da temozolomida no tratamento de gliomas de baixo grau. Estes incluem tumores do tipo astrocitomas anaplásicos, oligodendrogliomas e oligoastrocitomas. Como exemplo, citamos um ensaio clínico envolvendo 145 pacientes com 60 anos ou menos, diagnosticados com gliomas (identificados como gliomas ou astrocitomas anaplásicos, sem informação clara quanto ao grau do glioma) e submetidos à cirurgia de ressecção, randomizou estes para receber temozolomida em ciclos de 5 dias a cada 28 dias, além de radioterapia (N=92) ou radioterapia (N=72) (15). A mediana de sobrevida global foi de 17,7 meses, não diferiu entre os grupos (HR 0,95; IC95% 0,66 a 1,35). Embora promissores, de acordo com os próprios autores, esses achados precisam ser interpretados com cautela, visto que a coorte de pacientes com astrocitoma é pequena e que incluiu aqueles com tumor de características moleculares distintas (com e sem mutação no gene IDH), o que pode enviesar os resultados. Outros estudos realizados

com pacientes diagnosticados com glioma de grau III demonstraram que o uso concomitante da temozolomida e radioterapia confere benefício, em termos de sobrevida global, apenas aos tumores que apresentam a mutação no gene IDH, sugerindo que a investigação molecular é chave para a experiência do benefício deste tratamento (16,17). Ainda, ao comparar o uso da temozolomida ao do esquema PCV de quimioterapia (procarbazina, lomustina, e vincristina) no tratamento dos gliomas de baixo grau (oligodendrogliomas) com característica molecular mutante, não foi observada superioridade no tratamento com a temozolomida, sendo este o protocolo quimioterápico com maior nível de evidência no tratamento deste tipo de tumor (18). Citado em processo, no estudo RTOG 9802, foram incluídos 251 pacientes recém diagnosticados com gliomas de baixo grau com característica de alto risco (nesse caso, idade superior ou igual a 40 anos e/ou ressecção subtotal do tumor) (19–21). Os participantes foram randomizados para receber radioterapia ou radioterapia somada à entre seis e oito ciclos do esquema PCV de quimioterapia (procarbazina, lomustina, e vincristina). Depois de uma mediana de 11,9 anos de seguimento, os pacientes randomizados para receber o esquema PCV depois da radioterapia apresentaram ganho em sobrevida livre de progressão da doença e em sobrevida global em comparação com aqueles randomizados para receber radioterapia apenas: 10,4 versus 4,0 anos (HR 0,50 e  $P < 0,001$ ) para sobrevida livre de progressão da doença e 13,3 anos versus 7,8 anos (HR 0,59 e  $P = 0,003$ ) para sobrevida global. É digno de nota que o esquema avaliado no estudo e, numa primeira análise, eficaz para tratamento da parte autora, não é o fármaco pleiteado em processo.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** não se espera eficácia, no que tange sobrevida livre da progressão da doença e qualidade de vida, superior à radioterapia, disponível pelo SUS e realizada pela parte autora. Ademais, em comparação com o esquema PCV de quimioterapia (procarbazina, lomustina, e vincristina), realizado depois da radioterapia, não se observou benefício da utilização de temozolomida, quimioterápico menos estudado para a condição em tela.

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

## Conclusão

---

**Tecnologia:** TEMOZOLOMIDA

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** As evidências disponíveis não demonstraram benefício suficiente para sustentar a indicação de temozolomida concomitante, ou adjuvante, à radioterapia para o tratamento de gliomas de baixo grau.

**Há evidências científicas?** Sim

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

**Referências bibliográficas:**

1. Eric T Wong, Julian K Wu. [Overview of the clinical features and diagnosis of brain tumors in](#)

adults. UpToDate; 2020.

2. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro-Oncol.* 2018;20(suppl\_4):iv1–86.

3. Gutin PH, Posner JB. *Neuro-oncology: diagnosis and management of cerebral gliomas—past, present, and future.* 2000;

4. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med.* 2001;344(2):114–23.

5. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005;64(6):479–89.

6. Lassman AB, Iwamoto FM, Cloughesy TF, Aldape KD, Rivera AL, Eichler AF, et al. International retrospective study of over 1000 adults with anaplastic oligodendroglial tumors. *Neuro-Oncol.* 2011;13(6):649–59.

7. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res.* 15 de outubro de 2006;66(20):9852–61.

8. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Tumor Cerebral no Adulto. [Internet]. 2020. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Publicacoes\\_MS/20201218\\_PCDT\\_Tumor\\_Cerebral\\_em\\_Adulto\\_ISBN.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Publicacoes_MS/20201218_PCDT_Tumor_Cerebral_em_Adulto_ISBN.pdf)

9. Martin van den Bent. Treatment and prognosis of IDH-mutant, 1p/19q-codeleted (grade II and III) oligodendrogliomas. UpToDate; 2020.

10. National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers [Internet]. 2020. Disponível em: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf)

11. Weller M, Van Den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):e315–29.

12. Uptodate. Temozolomide: Drug information. 2020; Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/temozolomide-drug-information>

13. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol.* novembro de 2016;17(11):1521–32.

14. Health-related quality of life in patients with high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study - PubMed [Internet]. [citado 18 de julho de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27686943/>

15. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet Lond Engl.* 7 de outubro de 2017;390(10103):1645–53.

16. van den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, Brandes AA, et al. PL3.3 Second interim and first molecular analysis of the EORTC randomized phase III intergroup CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q codeletion. *Neuro-Oncol.* setembro de 2019;21(Suppl 3):iii3.

17. Martikainen JA, Kivioja A, Hallinen T, Vihinen P. Economic evaluation of temozolomide in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *PharmacoEconomics.* 2005;23(8):803–15.

18. Jaeckle KA, Ballman KV, van den Bent M, Giannini C, Galanis E, Brown PD, et al. CODEL: phase III study of RT, RT+ TMZ, or TMZ for newly diagnosed 1p/19q codeleted oligodendroglioma. Analysis from the initial study design. *Neuro-Oncol.* 25 de março de

[2021;23\(3\):457–67.](#)

[19. McDuff SGR, Dietrich J, Atkins KM, Oh KS, Loeffler JS, Shih HA. Radiation and chemotherapy for high-risk lower grade gliomas: Choosing between temozolomide and PCV. Cancer Med. janeiro de 2020;9\(1\):3–11.](#)

[20. Bell EH, Zhang P, Shaw EG, Buckner JC, Barger GR, Bullard DE, et al. Comprehensive Genomic Analysis in NRG Oncology/RTOG 9802: A Phase III Trial of Radiation Versus Radiation Plus Procarbazine, Lomustine \(CCNU\), and Vincristine in High-Risk Low-Grade Glioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de outubro de 2020;38\(29\):3407–17.](#)

[21. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. N Engl J Med. 7 de abril de 2016;374\(14\):1344–55.](#)

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - OUT2, página 9) informando ser portadora de neoplasia maligna no sistema nervoso central (CID10: C72.9) tendo realizado tratamento cirúrgico com resultado de anatomopatológico liberado em 04/01/2023. A amostra de biópsia inicialmente apresentou resultado compatível com neoplasia de baixo grau, porém em avaliação de codeleção 1p e 19q demonstrou alterações que condizem com neoplasia de alto grau. Nessa situação pleiteia tratamento com temozolomida adjuvante por 12 ciclos.

Tumores cerebrais compreendem um grupo diverso de neoplasias originadas de diferentes células do sistema nervoso central (SNC) (1). Além de heterogêneos, os tumores cerebrais são raros: a taxa de incidência de tumores cerebrais primários, em adultos, nos Estados Unidos é de aproximadamente 30 por 100.000 pessoas (2), o que corresponde a 2% de todos os cânceres (3,4). Meningiomas e tumores gliais (por exemplo, glioblastoma, astrocitoma, oligodendroglioma) são responsáveis por aproximadamente dois terços de todos os tumores cerebrais primários em adultos. Não há um fator de risco específico identificado para o desenvolvimento desses tumores.

As manifestações clínicas são diversas e variam desde cefaléia, até danos cognitivos importantes. Estudos históricos de base populacional estimam que a sobrevida global mediana de pacientes seja de cinco a nove anos de vida depois do diagnóstico (5,6). O prognóstico dos oligodendrogliomas varia dependendo de vários fatores, incluindo o grau do tumor, a localização, a idade do paciente e a presença de determinadas mutações genéticas. Geralmente, os oligodendrogliomas de baixo grau (grau II) têm um prognóstico mais favorável do que os de alto grau (grau III ou grau IV).

O diagnóstico de um oligodendroglioma é feito através de uma combinação de exames de imagem, como ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TC), juntamente com a avaliação de uma biópsia cerebral para confirmar a natureza do tumor. Análises genéticas também podem ser realizadas para identificar mutações específicas associadas a oligodendrogliomas, como a deleção 1p/19q e mutações do gene IDH (7).

Para tratamento, as diretrizes diagnósticas e terapêuticas (DDT), divulgadas pelo Ministério da Saúde em 2019, recomendam a ressecção cirúrgica do tumor mesmo em casos de recidiva (8). Para tumores de tronco cerebral, quando o tratamento cirúrgico não é seguro, a radioterapia é a principal modalidade terapêutica. A quimioterapia

sistêmica pode ser realizada com combinações de diversos fármacos. No entanto, tal documento expressa que ainda não está claro o papel da temozolomida em pacientes com tumores de baixo grau. Diretrizes internacionais vão ao encontro do tratamento proposto em DDT [\(9–11\)](#). Frequentemente, cuidados paliativos exclusivos são a opção para pacientes em tais condições, especialmente para aqueles que já apresentam grande comprometimento neurológico e funcional.