Nota Técnica 303775

Data de conclusão: 22/01/2025 14:50:58

Paciente

Idade: 63 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Gravataí/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 10ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 303775

CID: C71.9 - Neoplasia maligna do encéfalo, não especificado

Diagnóstico: Neoplasia maligna do encéfalo, 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: VO

Posologia: temozolomida 100 mg - Tomar 4 comprimidos por dia por 5 dias a cada ciclo de 28 dias.

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? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TEMOZOLOMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde recomendam cirurgia, radioterapia, diversos quimioterápicos e também cuidados paliativos (8).

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide 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 (13). Dentro das células, a temozolomida sofre uma reação química que a converte em uma substância ativa chamada de metil-diazometano (MDA). O MDA é o composto responsável pela ação antitumoral da temozolomida. O MDA penetra no núcleo das células cancerígenas e se liga ao DNA, causando danos e interrompendo o processo de replicação do material genético. Isso leva a uma interferência no crescimento e na divisão celular das células cancerígenas, inibindo a sua proliferação. Além disso, a temozolomida também pode induzir a morte programada das células cancerígenas, conhecida como apoptose. É bem absorvido por via oral e sua principal indicação de bula é o tratamento de tumores do sistema nervoso.
Historicamente, o manejo de pacientes com gliomas difusos tem sido baseado no subtipo histológico e no grau do tumor e informado pelos resultados de ensaios clínicos em pacientes com tumores astrocíticos e oligodendrogliais, realizados antes do reconhecimento das diferenças moleculares e prognósticas entre esses tumores. Em alguns casos, as amostras tumorais foram posteriormente avaliadas quanto ao status do IDH e outras alterações moleculares com reanálise de dados de acordo com a classificação moderna da Organização Mundial da Saúde. Atualmente, os estudos estão sendo cada vez mais alinhados com diagnósticos moleculares integrados do tumor, em vez de agrupamentos históricos de glioma de baixo grau e glioma de alto grau (7). Na avaliação da efetividade do tratamento da primeira recorrência de astrocitoma existem dois tipos de evidências: aquelas que avaliaram o tratamento do astrocitoma de baixo grau e aquelas que avaliaram o tratamento dos gliomas de alto grau. Descreveremos dois estudos para a primeira situação e uma revisão sistemática para a segunda situação.
A temozolomida foi avaliada no tratamento de 46 pacientes com glioma de baixo grau com doença progressiva em um estudo de fase II (14). Imagens por ressonância magnética e o exame físico foram utilizados para avaliar seu efeito terapêutico. A taxa de resposta objetiva foi de 61% (24% de resposta completa e 37% de resposta parcial), com mais 35% dos pacientes apresentando doença estável. A sobrevida livre de progressão mediana (SLP) foi de 22 meses (intervalo de confiança de 95% [IC], 15 a infinito meses), com uma SLP de 6 meses de 98% (IC 95%, 94% a 100%) e uma SLP de 12 meses de 76% (IC 95%, 63% a 92%). A toxicidade observada durante o estudo foi limitada a apenas seis pacientes. Três pacientes apresentaram neutropenia de grau 3, com duração superior a 3 semanas em um paciente, e dois pacientes apresentaram trombocitopenia de grau 3. Um paciente apresentou toxicidade de grau ? 4, com hemorragia intracerebral, neutropenia, trombocitopenia, sepse e óbito.
Outro estudo de fase II avaliou o tratamento com temozolomida de 43 pacientes (29 astrocitomas, quatro oligodendrogliomas e 10 oligoastrocitomas mistos) no momento da progressão clínica e radiológica documentada (15). Os critérios de resposta de McDonald foram utilizados para avaliar a atividade da temozolomida. Trinta pacientes (69,7%) haviam recebido previamente radioterapia; 16 (37,2%) haviam recebido quimioterapia anteriormente. O

benefício clínico foi avaliado através do controle de convulsões, redução na dose de esteroides e modificação do status de desempenho de Karnofsky e do índice de Barthel. Foi observada uma resposta completa em quatro pacientes, 16 respostas parciais, 17 doenças estáveis (com quatro respostas menores) e seis doenças progressivas. A mediana da resposta foi de 10 meses (IC95% de 8 a 12), com uma taxa de SLP de 76% aos 6 meses e uma taxa de SLP de 39% aos 12 meses.

Uma revisão sistemática avaliou ensaios clínicos randomizados em que as intervenções foram o uso de temozolomida como primeiro tratamento de gliomas de alto grau ou como tratamento da doença recorrente. As comparações incluíram ausência de quimioterapia, quimioterapia não à base de temozolomida ou diferentes esquemas de dosagem de temozolomida. Os desfechos primários foram: sobrevida global (SG); SLP; qualidade de vida; e eventos adversos. Para o tratamento da recorrência do glioma de alto grau dois ensaios clínicos com um total de 672 pacientes descobriram que a temozolomida não aumentou a SG em comparação com a quimioterapia padrão [Hazard ratio (HR) 0,9, IC 95% de 0,76 a 1,06), mas aumentou a SLP em uma análise de subgrupo de glioblastomas grau IV (HR 0,68, IC95% de 0,51 a 0,90). Os eventos adversos foram semelhantes entre os grupos (16).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
TEMOZOLOMIDA	100 MG CAP52 DURA CT ENV PLAS OPC X 5		R$ 2.129,82	R$ 110.750,64

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

A temozolomida é comercializada, no Brasil, por diferentes farmacêuticas, para administração oral e parenteral nas concentrações de 5, 20, 100, 140, 180 e 250 mg. Em consulta à tabela CMED, em março de 2024, e de acordo com a prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima considerando o custo anual do tratamento.

O Instituto Nacional de Excelência em Cuidados de Saúde (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence), do governo britânico, realizou análise de evidência e de custo do tratamento com temozolomida para o tratamento dos gliomas malignos (entre eles o astrocitoma) (17). O parecer deste comitê apontou as incertezas na avaliação da efetividade deste tratamento para a população portadora de astrocitomas já que não existem ensaios clínicos randomizados estudando o uso dessa tecnologia para essa condição clínica. Para o tratamento do glioblastoma multiforme o comitê se posicionou favoravelmente ao seu uso desde que a expectativa de vida do paciente fosse maior do que 12 semanas e apresentasse avaliação de performance status na escala de Karnofsky maior ou igual a 70 (cuida de si mesmo, porém não é capaz de trabalhar). Para o tratamento do astrocitoma anaplásico o custo por ano de vida ganho foi estimado em £35.000,00. O comitê finaliza seu parecer sinalizando a necessidade de um estudo que compare temozolomida com procarbazina, lomustina e vincristina (PCV) para o tratamento do glioblastoma multiforme e do astrocitoma anaplásico.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indefinido devido a ausência de comparador adequado quando a doença é avaliada como astrocitoma. Estudos demonstram sobrevida livre de progressão de 22 meses e taxa de resposta objetiva de até 61%. Para a avaliação como glioma de alto grau não houve aumento da sobrevida global, mas apresentou aumento de sobrevida livre de progressão em subgrupo de glioblastomas grau IV.

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

Conclusão

Tecnologia: TEMOZOLOMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não existem estudos de fase 3 avaliando o tratamento da recorrência do astrocitoma grau IV com temozolomida. Os estudos de fase II existentes são sem comparadores, limitados portanto. Caso consideremos a condição da parte como um glioma de alto grau, existe revisão sistemática de ensaios clínicos que não demonstrou aumento de sobrevida global.
Além disso, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde para o cenário em tela, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

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. junho de

2005;64(6):479–89.
6. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RGW, Aldape KD, Yung WKA, Salama SR, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. N Engl J Med. 25 de junho de 2015;372(26):2481–98.
7. Lawrence D Recht, Martin van den Bent, Helen A Shih. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. 2024. Treatment and prognosis of IDH-mutant astrocytomas in adults. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-idh-mutant-astrocytomas-in-adults
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
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
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. CONITEC. Temozolomida para o tratamento adjuvante de pacientes portadores de Gliomas de Alto Grau [Internet]. 2014. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Temozolomida_FINAL.pdf
13. Uptodate. Temozolomide: Drug information. 2020; Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/temozolomide-drug-information
14. Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, Rich JN, Sampson JH, Provenzale JM, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 de fevereiro de 2003;21(4):646–51.
15. Pace A, Vidiri A, Galiè E, Carosi M, Telera S, Cianciulli AM, et al. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. dezembro de 2003;14(12):1722–6.
16. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(4).
17. National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of temozolomide for the treatment of recurrent malignant glioma (brain cancer) [Internet]. 2016. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta23/

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - LAUDO8) descrevendo ser portadora de astrocitoma grau 4 (CID10: C71.9) com diagnóstico através de ressecção da lesão em setembro de 2023. Em avaliação molecular apresentava mutação no gene IDH. Após esse tratamento, realizou radioterapia adjuvante até dezembro de 2023. Em vigência de tratamento radioterápico apresentou recidiva da doença com necessidade de nova cirurgia, a qual foi realizada em 22/01/24. Pleiteia, nessa situação, tratamento paliativo com temozolomida.
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 astrocitomas varia dependendo de vários fatores, incluindo o grau do tumor, a localização, a idade do paciente e a presença de determinadas mutações genéticas. Eles existem em um espectro de agressividade biológica, mas todos são incuráveis e a grande maioria é limitante para a vida. Geralmente, os astrocitomas de baixo grau (grau II) têm um prognóstico mais favorável do que os de alto grau (grau III ou grau IV) (6).

O diagnóstico de um astrocitoma 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 aos astrocitomas, como mutações do gene IDH, ATRX, TP53 entre outras (6). Desde a descoberta da importância das mutações do isocitrato desidrogenase (IDH) na patogênese e prognóstico dos gliomas difusos, a classificação dos astrocitomas evoluiu, e as decisões de tratamento agora são consideradas separadamente para astrocitomas com mutação no IDH e astrocitomas sem mutação no IDH (por exemplo, glioblastoma). Em todos os graus, a presença de uma mutação no IDH identifica um grupo de tumores com uma história natural mais prolongada e um prognóstico favorável do que os tumores sem mutação no 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 condic?o?es, especialmente para aqueles que já apresentam grande comprometimento neurológico e funcional.