Nota Técnica 348499

Data de conclusão: 15/05/2025 18:19:22

Paciente

Idade: 10 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: C do 2° Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 348499

CID: C74 - Neoplasia maligna da glândula supra-renal [Glândula adrenal]

Diagnóstico: neoplasia maligna da glândula supra-renal (Glândula adrenal).

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: MITOTANO

Via de administração: via oral

Posologia: mitotano 500 mg, 270 cp/mês. Tomar 3 cp, de 8/8 horas, uso contínuo por tempo

indeterminado.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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? Não sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: MITOTANO

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, quimioterapia sem o uso do mitotano e tratamentos não farmacológicos (cirurgia, radioterapia).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MITOTANO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MITOTANO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: MITOTANO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O mitotano é um congênere do pesticida diclorodifeniltricloroetano (DDT) (5). Com uso em longo prazo, possui atividade adrenolítica, ou seja, possui efeito citotóxico no tecido adrenal, tanto nas supra-renais normais como nos tumores adrenocorticais. Por esse motivo, é indicado no tratamento de carcinoma inoperável do córtex da adrenal.

Não existem estudos clínicos que comparem o tratamento com mitotano com placebo. No entanto, o mitotano foi avaliado em combinação com quimioterapia no tratamento paliativo do carcinoma de adrenal em um estudo com 304 pacientes com carcinoma adrenocortical avançado (6). Nesse estudo os pacientes foram randomizados para receber mitotano mais uma combinação de etoposídeo, doxorrubicina e cisplatina (EDP-mitotano) a cada 4 semanas ou mitotano associada a estreptozocina (EM) a cada 3 semanas. O regime do braço alternativo era utilizado como segunda linha de tratamento caso o paciente apresentasse progressão de doença. Os pacientes randomizados para EDP-mitotano tiveram uma taxa de resposta significativamente maior do que aqueles no grupo EM-mitotano (23,2% vs. 9,2%, P<0,001) e uma mediana de sobrevida livre de progressão também mais longa (5,0 meses vs. 2,1 meses; hazard ratio [HR] de 0,55; intervalo de confiança de 95% [IC95%] de 0,43 a 0,69; P<0,001). Não houve diferença significativa na sobrevida global entre os grupos (14,8 meses e 12,0 meses, respectivamente; HR de 0,79; IC95% de 0,61 a 1,02; P=0,07). Entre os 185 pacientes que receberam o regime alternativo como terapia de segunda linha, a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 5,6 meses no grupo EDP-mitotano e 2,2 meses no grupo EM-mitotano. Os pacientes que não receberam a terapia de segunda linha alternativa tiveram uma sobrevida global melhor com EDP-mitotano na primeira linha (17,1 meses) do que com EM-mitotano (4,7 meses). As taxas de eventos adversos graves não diferiram significativamente entre os tratamentos.

Um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e de fase 3 avaliou a eficácia e a segurança do mitotano adjuvante, em comparação com o monitoramento após a ressecção completa do tumor em pacientes com carcinoma adrenocortical considerados de baixo a intermediário risco de recorrência. Foram incluídos 91 pacientes, sendo 45 randomizados para receber mitotano e 46 para monitoramento isolado. O estudo foi interrompido prematuramente, foram relatadas as taxas de sobrevida livre de recorrência e sobrevida global de 5 anos. A sobrevida livre de recorrência de 5 anos foi de 79% (IC95% 67 a 94) no grupo mitotano e 75% (IC95% 63 a 90) no grupo monitoramento (razão de risco 0,74; IC95% 0,30 a 1,85). Duas pessoas do grupo mitotano e cinco pessoas no grupo monitoramento morreram, e a sobrevida global de 5 anos não foi diferente entre os grupos: 95% (IC95% 89 a 100) no grupo mitotano e 86% (IC95% 74 a 100) no grupo de monitoramento. Todos os pacientes que receberam mitotano tiveram eventos adversos, e oito (19%) descontinuaram o tratamento. Não houve eventos adversos de grau 4 ou mortes relacionadas ao tratamento. Baseado nestes dados, o uso adjuvante de mitotano pode não ser indicado para pacientes com carcinoma adrenocortical localizado de baixo grau, devido ao bom prognóstico da condição e à ausência de melhora significativa na sobrevida livre de recorrência, além da toxicidade associada. No entanto, como o estudo foi interrompido, não é possível descartar sua eficácia (7).

Uma revisão sistemática com meta-análise avaliou os benefícios do mitotano adjuvante após a ressecção do carcinoma adrenocortical em pacientes sem metástase. Foram avaliados cinco estudos retrospectivos com 1.249 pacientes. Os resultados indicaram que o mitotano foi associado à melhora da sobrevida livre de recorrência (HR 0,62; IC95% 0,42 a 0,94; P<0,05) e

da sobrevida global (HR 0,69; IC95% 0,55 a 0,88; P<0,05). Esses dados sugerem que o mitotano adjuvante reduz a taxa de recorrência e a mortalidade após a ressecção em pacientes sem metástase, embora esses achados necessitam ser confirmados por ensaios clínicos (8).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário	Valor Anual
MITOTANO	500 MG COM CT33 FR PLAS OPC X 100		R$ 6.702,47	R$ 221.181,51

O mitotano é produzido e comercializado globalmente pelo laboratório farmacêutico HRA Pharma Rare Diseases, sob nome comercial Lisodren®, na forma de comprimidos de 500 mg, apresentados em caixas com 100 comprimidos. A partir de maio de 2024, foi solicitado à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o cancelamento do registro do medicamento, sob a justificativa de inviabilidade econômica no território brasileiro, passando a ser disponibilizado exclusivamente por meio de importação. A tabela acima foi elaborada para estimar o custo de um ano de tratamento, com base no orçamento mais recente anexado aos autos (Evento 10, INF3) e nas informações contidas na prescrição médica.
Não foram encontrados estudos de custo-efetividade acerca da utilização de mitotano no tratamento de carcinoma adrenocortical. Da mesma forma, não existem avaliações econômicas do tratamento com mitotano em combinação com quimioterapia para o tratamento do carcinoma adrenal para o cenário nacional ou por agências internacionais.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de sobrevida livre de progressão e sobrevida global.

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

Conclusão

Tecnologia: MITOTANO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência científica sobre o tratamento adjuvante com mitotano em pacientes com carcinoma adrenocortical ressecado é limitada do ponto de vista metodológico (estudos retrospectivos), apontando para um possível benefício em sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Não há ensaios clínicos randomizados do tratamento no cenário em tela.
Adicionalmente, consta na declaração anexada aos autos (Evento 4, ATESTMED3) que o tratamento inicialmente fornecido pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) foi interrompido devido ao cancelamento do registro do medicamento pela Anvisa. Em fevereiro de 2025, foi anexada aos autos a informação de que o HCPA concluiu o processo de importação do medicamento mitotano e regularizou seus estoques, garantindo o fornecimento necessário para atender à demanda da parte autora (Evento 67, PET1). Diante do exposto, entendemos que a parte autora terá acesso ao medicamento pelo CACON no qual vem realizando o tratamento e este tratamento será financiado pelo SUS por meio de autorização de procedimento de alta complexidade (APAC).

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. André Lacroix. Clinical presentation and evaluation of adrenocortical tumors [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 14 de janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-adrenocortical-carcinoma/print?search=S%C3%ADndrome%20de%20Li-Fraumeni&topicRef=14255&source=see_link
2. Figueiredo BC, Stratakis CA, Sandrini R, DeLacerda L, Pianovsky MA, Giatzakis C, et al. Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors of childhood. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(3):1116–21.
3. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Nissan A, Marshall D, Dudas M, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic, and molecular characterization. J Clin Oncol. 2002;20(4):941–50.
4. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, De Krijger RR, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2018;179(4):G1–46.
5. André Lacroix. Pharmacology and toxicity of adrenal enzyme inhibitors and adrenolytic agents [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 14 de janeiro de 2021]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-and-toxicity-of-adrenal-enzyme-inhibitors-and-adrenolytic-agents/print?search=S%C3%ADndrome%20de%20Li-Fraumeni&topicRef=165&source=see_link
6. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. N Engl J Med. 2012 Jun 7;366(23):2189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1200966. Epub 2012 May 2.
7. Terzolo M, Fassnacht M, Daffara F, et al. Adjuvant mitotane versus surveillance in low-grade, localised adrenocortical carcinoma (ADIUVO): an international, multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial and observational study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11(10):720–30.
8 Tang Y, Liu Z, Zou Z, Liang J, Lu Y, Zhu Y. Benefits of adjuvant mitotane after resection of adrenocortical carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BioMed Res Int. 2018;2018

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico, a parte autora, atualmente com oito anos de idade, possui diagnóstico de neoplasia maligna da glândula suprarrenal, com nódulos pulmonares (Evento 4, ATESTMED5). Já faz uso do medicamento pleiteado, iniciado em maio de 2024, com relato de boa resposta clínica. Realizou oito ciclos de quimioterapia com cisplatina, etoposídeo e doxorrubicina. Além disso, foi submetida à cirurgia para ressecção do tumor (adrenalectomia esquerda e toracotomia bilateral) em agosto de 2024. Segundo laudo médico, exames realizados em janeiro de 2025 indicam remissão completa, sem evidências de recidiva (Evento 54, LAUDO2). O laudo cirúrgico e anatomopatológico confirmam que as lesões pulmonares foram ressecadas e não apresentaram neoplasia, apenas alterações inflamatórias e antracose. O tumor primário na suprarrenal foi removido, sem invasão local e sem metástases linfonodais. No entanto, o tumor da glândula suprarrenal foi confirmado como maligno e agressivo (Evento 54, LAUDOAVAL 3). Em esclarecimento adicional, consta a

avaliação da capacidade funcional e desempenho da paciente, indicando atividade habitual sem restrições (ECOG 0), comorbidade adicional de bexiga neurogênica, em uso de oxibutinina. Para o tratamento, foi prescrito mitotano, por tempo indeterminado que a parte autora pleiteia jurisdicionalmente.

Os carcinomas adrenocorticais são tumores raros: acometem 1-2 indivíduos a cada um milhão de habitantes anualmente (1). No sul do Brasil, contudo, a incidência é aproximadamente 10 vezes maior (2). Na maioria dos casos, o carcinoma adrenocortical é funcional, ou seja, há produção excessiva de hormônios, causando manifestações clínicas características (1). Entre elas, síndrome de Cushing (com ganho de peso, fraqueza, insônia) e virilização.

Estudo de seguimento acompanhou 124 pacientes com diagnóstico de carcinoma adrenocortical ao longo de aproximadamente cinco anos. Estabeleceram-se preditores de prognóstico da doença: metástases à distância no momento da apresentação inicial; invasão venosa, capsular e de órgãos adjacentes; necrose tumoral, taxa mitótica, mitose atípica e superexpressão de gene específico. A sobrevida livre da doença em cinco anos foi significativamente diferente para pacientes com um ou dois, três ou quatro ou mais de quatro preditores (84%, 37% e 9%, respectivamente) (3).

Para o tratamento de carcinoma adrenocortical avançado ou metastático, diretriz internacional recomenda ressecção cirúrgica e outras medidas terapêuticas locais, como radioterapia, ablação por radiofrequência, crioablação, ablação por microondas e quimioembolização (4). Indica-se a quimioterapia paliativa com mitotano em monoterapia ou combinado à cisplatina, doxorrubicina e etoposide aos casos em que abordagens locais estão contraindicadas.