Nota Técnica 348700

Data de conclusão: 16/05/2025 11:25:43

Paciente

Idade: 52 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 348700

CID: C71 - Neoplasia maligna do encéfalo

Diagnóstico: Neoplasia maligna do encéfalo

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 150 mg (75 mg/m²) por via oral ao dia durante todo o período de radioterapia (49 dias)
Temozolomida 400 mg (200 mg/m²) por via oral ao dia por 5 dias consecutivos,em intervalos de 28 dias, por 6 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? 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: não. No entanto, cabe recordar que os medicamentos oncológicos não estão previstos nos Componentes da Assistência Farmacêutica e não são fornecidos diretamente pelo SUS. Sua dispensação é feita pela rede credenciada habilitada em oncologia, que é ressarcida através da inclusão desses fármacos no procedimento de quimioterapia, registrado no sistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial). Dessa forma, cada prestador é responsável pela aquisição, padronização e prescrição dos medicamentos oncológicos.

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 (9). 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.
O primeiro grande estudo sobre temozolomida no tratamento de glioblastoma foi publicado em 2005 (10). Trata-se de um ensaio clínico randomizado de fase 3 em que pacientes com diagnóstico histológico de glioblastoma com idades entre 18 e 70 anos foram randomizados para receber temozolomida combinado à quimioterapia ou quimioterapia isolada. Um total de 573 pacientes foram incluídos. A sobrevida mediana e a taxa de sobrevida em 2 anos foi de 14,6 meses e 26,5% no grupo intervenção contra 12,1 meses e 10,4% no grupo controle, respectivamente. A razão de risco para morte entre os que usaram a medicação foi de 0,63 [intervalo de confiança de 95% (IC95%) entre 0,52 a 0,75 e P<0,001]. Pelos dados do estudo, é possível calcular que seja necessário tratar 7 pacientes para que 1 esteja vivo em 2 anos. No seguimento deste mesmo ensaio, a sobrevida em 5 anos foi de 9,8% para o grupo que usou temozolomida, contra 1,9% entre aqueles submetidos apenas à radioterapia (P<0,001) (11).
Ensaio clínico randomizado, aberto, de fase 3, multicêntrico e internacional avaliou o uso de temozolomida em pacientes recém diagnosticados com gliomas de alto grau (12). Foram incluídos pacientes com boa reserva funcional (ECOG 0-2), maiores de 18 anos de idade. Os 748 participantes foram randomizados em quatro grupos (1:1:1:1): radioterapia com ou sem temozolomida adjuvante, e radioterapia com ou sem temozolomida concomitante. Na temozolomida adjuvante, iniciou-se o tratamento 4 semanas depois do término da radioterapia, fez-se uso da dose de temozolomida de 150–200 mg/m² administrados nos dias 1 ao 5 pelo total de 12 ciclos com duração de 4 semanas cada ciclo. Na temozolomida concomitante utilizou-se temozolomida na dose de 75 mg/m², administrada diariamente, pelo total de, no máximo, 7 semanas. O desfecho primário foi sobrevida global. Após o seguimento médio de 27 meses (IC95% de 25 a 30), 344 (46%) pacientes apresentaram progressão da doença e 221 (30%) haviam falecido. A taxa de risco para sobrevida global dos pacientes que receberam

temozolomida foi de 0,65 (IC99% de 0,45 a 0,93). O tratamento com temozolomida foi, em geral, bem tolerado. Dos 549 pacientes alocados para o tratamento com temozolomida, 8–12% apresentaram eventos adversos moderados a graves, com destaque para trombocitopenia (7–9%).

Em 2013, a Cochrane publicou uma revisão sistemática em que avaliou o uso da temozolomida concomitante e adjuvante à radioterapia versus a radioterapia isolada no tratamento de pacientes com até 60 anos de idade, diagnóstico histológico de glioma de grau alto e escore de capacidade funcional de até 2 pontos, tanto como tratamento inicial como tratamento da recidiva (13). Para o tratamento de primeira linha foram incluídos três ensaios clínicos randomizados, totalizando 745 pacientes. Em pacientes sem tratamentos quimioterápicos prévios, temozolomida com radioterapia (intervenção) associou-se ao aumento de sobrevida global, quando comparada com radioterapia isolada (controle) - razão de risco para a morte de 0,60 (IC95% de 0,46 a 0,79; P<0,001). A mediana de sobrevida global foi de 14 meses para o grupo intervenção, representando um aumento de 2 meses se comparada ao grupo controle.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Fase de tratamento concomitante à radioterapia				
TEMOZOLOMIDA	100 MG CAP1 DURA CT BL AL AL X 20		R$ 8.903,28	R$ 8.903,28
	100 MG CAP1 DURA CT BL AL AL X 30		R$ 13.354,92	R$ 13.354,92
	5 MG CAP DURA25 CT BL AL AL X 20		R$ 445,07	R$ 11.126,75
Fase adjuvante				
TEMOZOLOMIDA	100 MG CAP7 DURA CT BL AL AL X 30		R$ 2.007,23	R$ 14.050,61
Total:	R$ 36.308,81			

* 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 junho de 2024, selecionou-se a alternativa de menor custo. Considerando a posologia prescrita.
Quanto a custo-efetividade da temozolomida, encontrou-se estudo que simulou cenários considerando a realidade dos EUA, e aponta para uma razão incremental de custo-efetividade (RCEI) para a versão genérica do fármaco de US$ 8.875,00 por ano de vida ajustado para qualidade (QALY) ganho, mostrando-se custo-efetiva naquele país (14).
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 da temozolomida concomitante e adjuvante à radioterapia, em 2007 (15). Na época, o parecer foi favorável à incorporação, apresentando RCEI abaixo de £40.000,00 por QALY ganho, nos diferentes cenários simulados sendo, portanto, considerado um tratamento custo-efetivo naquela realidade.
Não foram encontrados estudos econômicos recentes que considerem a realidade brasileira, exceto a análise presente no previamente citado relatório da Conitec sobre Temozolomida, de 2014 (16). Nessa análise a RCEI do fármaco em relação ao uso de radioterapia isolada foi de R$ 69.374,87 por ano de vida ganho. Porém, os avaliadores consideraram que o estudo de custo-efetividade apresentado tinha alto grau de incerteza, e, portanto, que a RCEI obtida não era robusta para embasar a incorporação desta tecnologia no SUS naquele momento. No entanto, cabe destacar que em 2020 foi publicada pelo mesmo órgão uma nova proposta de Diretrizes Diagnóstico Terapêuticas de Tumor Cerebral do Adulto (8), e nesta diretriz recomenda-se o tratamento adjuvante com temozolomida para pacientes com gliomas de alto grau.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ganho em sobrevida global com seu uso em comparação com o não uso.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: TEMOZOLOMIDA

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: As evidências analisadas sugerem que o uso da temozolomida concomitante e adjuvante à radioterapia para o tratamento de gliomas de alto grau confere aumento de sobrevida global estimado de 2 meses. Pacientes submetidos ao tratamento inicial e não idosos figuram entre aqueles que melhor se beneficiam do referido tratamento.
Análises internacionais apontam na direção de que esta é uma intervenção custo-efetiva, e o tratamento está indicado nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Tumor Cerebral no Adulto publicada pela CONITEC em 2020.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Dietrich J. Clinical presentation, diagnosis, and initial surgical management of high-grade gliomas [Internet]. [Internet]. Uptodate. 2023. Disponível em: https://

www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-surgical-management-of-high-grade-gliomas
2. Glioblastoma [Internet]. [Internet]. Dynamed. 2020. Disponível em: https://www.dynamed.com/condition/glioblastoma
3. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. Neuro-Oncol. 1o de outubro de 2016;18(suppl_5):v1–75.
4. Korja M, Raj R, Seppä K, Luostarinen T, Malila N, Seppälä M, et al. Glioblastoma survival is improving despite increasing incidence rates: a nationwide study between 2000 and 2013 in Finland. Neuro-Oncol. 19 de fevereiro de 2019;21(3):370–9.
5. Chien LN, Gittleman H, Ostrom QT, Hung KS, Sloan AE, Hsieh YC, et al. Comparative Brain and Central Nervous System Tumor Incidence and Survival between the United States and Taiwan Based on Population-Based Registry. Front Public Health. 2016;4:151.
6. Batchelor T. Initial treatment and prognosis of IDH-wildtype glioblastoma in adults [Internet]. Uptodate. 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-and-prognosis-of-idh-wildtype-glioblastoma-in-adults
7. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação - Temozolomida para o tratamento adjuvante de pacientes portadores de Gliomas de Alto Grau [Internet]. [Internet]. 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Temozolomida_FINAL.pdf
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. Uptodate. Temozolomide: Drug information. 2020; Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/temozolomide-drug-information
10. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):987–96.
11. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, Van Den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol. 2009;10(5):459–66.
12. 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.
13. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(4).
14. Messali A, Hay JW, Villacorta R. The cost-effectiveness of temozolomide in the adjuvant treatment of newly diagnosed glioblastoma in the United States. Neuro-Oncol. 2013;15(11):1532–42.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance - Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma [Internet]. [Internet]. 2007. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta121/
16. 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

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médico oncologista, a parte autora, com 50 anos de idade, possui diagnóstico de glioblastoma multiforme (Evento 7, ATESTMED3, Página 1). Em função disso, foi submetido a tratamento cirúrgico em maio de 2024. Tratando-se de "doença agressiva e com alto risco de progressão precoce", foi indicado o tratamento quimioterápico associado à radioterapia. Nesse contexto, pleiteia tratamento adjuvante com temozolomida.
O glioblastoma multiforme, também conhecido como astrocitoma grau IV, é um tipo de neoplasia com origem primária em células do sistema nervoso central, usualmente com crescimento rápido e prognóstico reservado (1). A apresentação clínica consiste no início subagudo de manifestações neurológicas que variam de acordo com a localização da lesão no encéfalo. A ressonância magnética de crânio é uma exame essencial que pode sugerir o diagnóstico; porém a confirmação, como em qualquer neoplasia, se dá com o exame anatomopatológico.
A incidência anual de gliomas de alto grau ajustada para idade é de 3 por 100.000 pessoas e é maior entre aqueles com mais de 55 anos, podendo atingir a taxa de 15 por 100.000 pessoas na faixa etária de 75 a 84 anos (2). A sobrevida mediana apontada na literatura oscila entre 10 a 12 meses (3,4). Entre os anos de 2002 e 2010 nos EUA e em Taiwan, por exemplo, a taxa de sobrevida em um ano variou entre 38% a 50% e em cinco anos entre 5% e 10% (5). Em nível individual, os principais fatores prognósticos são idade elevada, capacidade funcional, grau de ressecção cirúrgica e características genéticas da lesão.
O tratamento inicial de pacientes com glioblastoma multiforme consiste na ressecção cirúrgica da lesão (6). O objetivo é a ressecção do maior volume possível do tumor, o que nem sempre é possível devido à sua localização próxima de ou em áreas eloquentes do cérebro e pela sua natureza infiltrativa. O seguimento do tratamento depende de diversos fatores, como idade do paciente, performance funcional e caracterização molecular da lesão ressecada, mas usualmente envolve a combinação de radioterapia e quimioterapia com temozolomida.