Nota Técnica 349174

Data de conclusão: 16/05/2025 18:10:40

Paciente

Idade: 3 anos

Sexo: Masculino

Cidade: São Leopoldo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 349174

CID: C74.9 - Neoplasia maligna da glândula supra-renal, não especificada

Diagnóstico: Neoplasia maligna da glândula supra-renal não especificada

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: MITOTANO

Via de administração: VO

Posologia: Mitotano 500mg. Administrar meio comprimido de 6 em 6 horas, todos os dias.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não informado

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 informado

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: Efetividade, eficácia e segurança:
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.

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, mas 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).
Além disso, em pacientes sem metástase, uma revisão sistemática com meta-análise avaliou os benefícios do mitotano adjuvante após a ressecção do carcinoma adrenocortical. 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).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
MITOTANO	500 MG COM CT15 FR PLAS OPC X 100		R$ 7.634,70	R$ 114.520,50

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 1, COMP9) 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: possível 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, 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 em laudo anexado aos autos (Evento 1, LAUDO5, Página 1) que o tratamento inicialmente fornecido pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) seria interrompido devido à indisponibilidade do medicamento no Brasil. Nesse sentido, sugerimos verificação junto à Instituição sobre regularização dos estoques, uma vez que a aquisição do mitotano pode ter ocorrido através de processo de importação.

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;201

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme informações médicas anexadas ao processo, a parte autora, com 2 anos de idade, possui diagnóstico de carcinoma de adrenal, desde junho/2023. Está em acompanhamento no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), onde realizou tratamento cirúrgico em junho/2023 (retirada de tumor, glândula adrenal direita e pólo superior do rim direito). Em setembro/2023, apresentou recidiva da doença com lesões no fígado e alterações laboratoriais. Realizou, então, 8 ciclos de quimioterapia sistêmica (contendo cisplatina, etoposide, doxorrubicina e mitotano) até fevereiro/2024. No momento de elaboração de laudo médico (outubro/2024) (Evento 1, ANEXO7), encontrava-se em uso de mitotano disponibilizado através do CACON/ HCPA, com estoque suficiente para mais três semanas de tratamento. Entretanto, devido ao baixo estoque do medicamento na Instituição, sem previsão de normalização no Brasil, pleiteia seu provimento jurisdicional.
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.