Nota Técnica 350380

Data de conclusão: 20/05/2025 14:16:42

Paciente

Idade: 54 anos

Sexo: Masculino

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: 8ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 350380

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

Diagnóstico: C71.9 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: temozolomida 200 mg/m2. No 1° ciclo 300 mg por 5 dias, a partir do

2°ciclo 400mg por 5 dias a cada c

Posologia: temozolomida 200 mg/m2. No 1° ciclo 300 mg por 5 dias, a partir do 2°ciclo 400mg por 5 dias a cada ciclo de 28. Serão realizados no total 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? 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

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: Efetividade, eficácia e segurança:
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, que 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).

No estudo RTOG 9802, citado em laudo médico anexado ao processo, 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 seis a 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 esse é um esquema diferente do pleiteado e também pode ser considerado eficaz para o tratamento dessa condição clínica.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Temozolomida	100 MG CAP47 DURA CT FR VD AMB X 5		R$ 3.424.34	R$ 160.943,98

* 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 setembro de 2024, selecionou-se a alternativa de menor custo. Considerando a posologia prescrita é apresentado na tabela o custo total do tratamento (aproximadamente 1 ano).

Não encontramos estudos econômicos sobre a incorporação da temozolomida na realidade brasileira e, embora estejam disponíveis análises de custo-efetividade favoráveis ao uso da temozolomida no tratamento de gliomas, é importante destacar que estas avaliações consideraram o tratamento de gliomas de alto grau (grau IV), não tendo sido encontradas avaliações que considerassem o tratamento de gliomas de baixo grau.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: não se espera eficácia, no que tange a 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 Recomendada

Conclusão

Tecnologia: TEMOZOLOMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências disponíveis não demonstraram benefício superior à terapêutica disponível no SUS para sustentar a indicação de temozolomida concomitante, ou adjuvante, à radioterapia para o tratamento de gliomas de baixo grau. O tratamento adjuvante com temozolomida não pode ter sua eficácia comparada ao do tratamento com procarbazina, lomustina, e vincristina já que não existe estudo até o presente momento que comparou esses tratamentos entre si.

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
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. 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

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatório (Evento 1 - LAUDO11), trata-se de paciente com diagnóstico em maio de 2024 de oligodendroglioma, estágio G2. Paciente foi submetido a ressecção total ainda em maio de 2024, seguida de radioterapia entre junho e agosto deste ano. Paciente recebeu indicação de radioterapia associada a temozolomida adjuvante por 12 ciclos, medicamento este o qual pleiteia neste processo.

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 dos 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 condic?o?es, especialmente para aqueles que já apresentam grande comprometimento neurológico e funcional.