Nota Técnica 351187

Data de conclusão: 21/05/2025 15:24:41

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Uruguaiana/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 Uruguaiana

Tecnologia 351187

CID: C71.2 - Neoplasia maligna do lobo temporal

Diagnóstico: Neoplasia maligna do lobo temporal

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: via oral

Posologia: temozolomida 350 mg via oral 1x ao dia, 5 dias, 28/28 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: não.

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.
Não encontramos ensaios clínicos que avaliem a eficácia e a efetividade do tratamento com temozolomida para a situação de recorrência de glioblastoma multiforme em pacientes tratados inicialmente com radioterapia e posteriormente com ressecção incompleta.
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 radioterapia ou radioterapia isolada. Um total de 573 pacientes foram incluídos e 84% da população havia realizado tratamento cirúrgico. 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).
A eficácia e segurança da temozolomida como tratamento do glioblastoma recidivado foi avaliada em um estudo multicêntrico de fase II, que avaliou prospectivamente 91 pacientes divididos em três grupos de acordo com a progressão de sua doença em relação ao tratamento inicial: durante a adjuvância (B1), durante adjuvância estendida (pacientes que faziam mais de 6 ciclos de temozolomida adjuvante) (B2) e após mais de 2 meses de término do tratamento adjuvante (B3) (12). Todos os pacientes receberam temozolomida em dose contínua e intensiva de 50 mg/m²/dia por até 1 ano ou até ocorrer progressão. A sobrevida livre de progressão (SLP) aos 6 meses foi de 23,9% (B1, 27,3%; B2, 7,4%; B3, 35,7%). A sobrevida de um ano a partir do momento da entrada no estudo foi de 27,3%, 14,8% e 28,6% para os grupos B1, B2 e B3, respectivamente. As toxicidades não hematológicas mais comuns de graus 3 e 4 foram náuseas/vômitos (6,7%) e fadiga (5,8%). Toxicidades hematológicas de graus 3 e 4 foram incomuns.
Um outro estudo de fase II, randomizado, multicêntrico e aberto comparou temozolomida e procarbazina para o tratamento da primeira recidiva de glioblastoma multiforme em 225 pacientes (13). Os objetivos principais eram determinar a SLP em 6 meses e a segurança de ambos os tratamentos. Os objetivos secundários incluíram avaliar a sobrevida global (SG) e a qualidade de vida relacionada à saúde. A taxa de SLP em 6 meses para os pacientes que receberam temozolomida foi de 21% e para os pacientes que receberam procarbazina foi de

8% (P = 0,008, na comparação). A SLP geral melhorou significativamente com o temozolomida, com uma mediana de 12,4 semanas contra 8,32 semanas para o grupo procarbazina (P = 0,0063). A taxa de sobrevida global em 6 meses para os pacientes com temozolomida foi de 60%, em comparação com 44% para os pacientes com procarbazina (P = 0,019). A temozolomida apresentou um perfil de segurança aceitável; a maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve ou moderada

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 (14). 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
TEMOZOLOMIDA	100 MG CAP12 DURA CT FR VD AMB X 5		R$ 2.225,66	R$ 26.707,92
	250 MG CAP12 DURA CT FR VD AMB X 5		R$ 5.453,04	R$ 65.436,48
Total:	R$ 92.144,40			

* 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 foi estimado o custo de um ano de 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 glioblastoma multiforme) (15). O parecer deste comitê foi favorável à incorporação deste tratamento 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). Na sessão que discute a custo-

efetividade o comitê aponta que essa avaliação é difícil para essa tecnologia nesse cenário, já que não houve significância estatística na extensão da sobrevida mediana com o seu uso. Dessa forma, foi realizada uma avaliação de custo por semana livre de progressão. Para o glioblastoma multiforme esse valor é de £1.000,00 por semana livre de progressão quando comparado com a procarbazina. Em uma comparação com placebo esse valor é de £400,00 por semana livre de progressão ganho.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado na situação clínica do caso em tela.

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

Conclusão

Tecnologia: TEMOZOLOMIDA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente devemos considerar que as evidências científicas citadas nos laudos médicos anexados ao processo avaliam o uso da temozolomida no cenário de tratamento dos gliomas de baixo grau. Essas evidências não podem justificar esse tratamento, pois o glioblastoma é uma neoplasia maligna de alto grau. Também não foram encontrados ensaios clínicos avaliando a temozolomida para a situação específica que acomete a parte autora - tratamento paliativo de glioblastoma recidivado e com ressecção incompleta.
Compreende-se o desejo da 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 incerteza de benefício; 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. 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. Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de abril de 2010;28(12):2051–7.
13. Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. Br J Cancer. setembro de 2000;83(5):588–93.
14. Hart MG, Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R. Temozolomide for high grade glioma. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(4).
15. 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: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico descrevendo ser portadora de glioblastoma multiforme (CID10: C71.2) (Evento 19 - LAUDO2). Foi tratada com radioterapia com início em março de 2023 e submetida a tratamento cirúrgico em abril de 2024. A ressecção de sua lesão foi incompleta. Nessa situação, pleiteia tratamento paliativo 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.