

Nota Técnica 4788

Data de criação: 16/07/2020 10:49:42

Data de conclusão: 16/07/2020 10:57:13

Paciente

Idade:

65 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Porto Alegre/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

5ª Vara Federal de Porto Alegre

Diagnóstico

Diagnóstico:

Neoplasia maligna do sistema nervoso central, não especificado

CID:

C72.9 - Neoplasia maligna do sistema nervoso central, não especificado

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

Descrição em relatório do médico assistente.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

TEMOZOLOMIDA

Via de administração:

Oral

Posologia:

Primeiro período: temozolomida 100 mg e temozolomida 20 mg (42 comprimidos de cada apresentação), 1 comprimido cada, via oral, uma vez ao dia por 6 semanas, durante período de

radioterapia.

Segundo período: temozolomida 100 mg (30 comprimidos), temozolomida 250 mg (30 comprimidos) e temozolomida 5 mg (60 comprimidos). Tomar 360 mg de temozolomida, via oral, uma vez ao dia, por cinco dias, em ciclos de 28 dias, total de 6 ciclos.

Dose total:

temozolomida 5 mg: 60 comprimidos

temozolomida 20 mg: 42 comprimidos

temozolomida 100 mg: 72 comprimidos

temozolomida 250 mg: 30 comprimidos

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

TEMOZOLOMIDA

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

A Portaria nº 599 de 26 de junho de 2012 da SAS do Ministério da Saúde prevê outros agentes quimioterápicos convencionais para o tratamento de glioblastoma multiforme. Entretanto, tal documento encontra-se desatualizado, o que motivou a elaboração de novo documento que aguarda aprovação final (discutido no item 5.3).

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Sim, existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:
TEMOZOLOMIDA

Laboratório:
SCHERING-PLOUGH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Marca Comercial:
TEMOZOLOMIDA

Apresentação:
TEMOZOLOMIDA (SCHERING-PLOUGH) - 5 MG CAP DURA CT ENV PLAS OPC X 5 / 20 MG CAP DURA CT ENV PLAS OPC X 5 / 100 MG CAP DURA CT ENV PLAS OPC X 5 / 250 MG CAP DURA CT ENV PLAS OPC X 5

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:
6.368,10

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:
TEMOZOLOMIDA

Dose Diária Recomendada:
Ver Posologia*

Preço Máximo de Venda ao Governo:
6.368,10

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:
LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

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. Nos tecidos do corpo, é convertido em seu agente ativo, que provoca dano direto à molécula de DNA, o que induz morte celular. É bem absorvido por via oral e sua principal indicação de bula é o tratamento de tumores do sistema nervoso [\(6\)](#).

O primeiro grande estudo sobre temozolomida no tratamento de glioblastoma foi publicado em

2005 (7). Trata-se de um ensaio clínico randomizado de fase III 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% 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 ($P < 0,001$) (8).

Uma revisão sistemática da Cochrane avaliou o uso de temozolomida no tratamento de pacientes de qualquer idade com diagnóstico histológico de gliomas de alto grau, seja como primeira linha ou na recorrência de doença. Para o tratamento de primeira linha, como o do caso em tela, foram encontrados três ensaios clínicos randomizados, com um total de 745 pacientes acompanhados, que avaliaram temozolomida em associação com radioterapia versus radioterapia isolada em pacientes com glioblastoma multiforme. A temozolomida com radioterapia associou-se com aumento de sobrevida global quando comparada com radioterapia isolada (razão de risco de 0,60, intervalo de confiança de 95% entre 0,46 a 0,79 e $P < 0,001$). O risco de toxicidade foi aceitável.

Outra revisão sistemática mais recente foi conduzida para avaliar novamente a eficácia de temozolomida combinada à radioterapia versus radioterapia isolada em pacientes com glioblastoma multiforme (9). Ao final da busca, 5 ensaios clínicos randomizados foram incluídos. Todos os estudos individuais reportaram aumento das taxas de sobrevida em 6 e 12 meses para o grupo temozolomida. Na análise conjunta, persistiu a maior taxa de sobrevida em 12 meses entre aqueles que receberam a intervenção (razão de chances 0,47, intervalo de confiança de 95% entre 0,24 a 0,93 e $P = 0,03$).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Favorável

Conclusão:

Existe evidência de qualidade metodológica suficiente para sustentar a indicação de temozolomida em associação à radioterapia para a condição do caso em tela, resultando, entre outros benefícios, em aumento de sobrevida global com magnitude de efeito importante. Embora não encontramos uma análise econômica sobre o impacto da incorporação dessa tecnologia para a realidade brasileira, os estudos conduzidos considerando outras perspectivas seguem na direção de que essa intervenção está dentro de limiares de custo-efetividade razoáveis. Por fim, recentemente a CONITEC deu parecer preliminar favorável a atualização das Diretrizes Diagnóstico Terapêuticas de Tumor Cerebral do Adulto, em que consta a temozolomida para o tratamentos de casos como o aqui em questão.

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 \[Internet\]. UpToDate. 2020 \[cited June, 26 2020\]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-surgical-management-of-high-grade-gliomas>](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-initial-surgical-management-of-high-grade-gliomas)
2. [Glioblastoma \[Internet\]. Dynamed. Dynamed; 2020 \[cited June, 26 2020\]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/glioblastoma>](https://www.dynamed.com/condition/glioblastoma)
3. [Mph TBM. Initial treatment and prognosis of newly diagnosed glioblastoma in adults \[Internet\]. UpToDate. UpToDate; 2020 \[cited June, 26 2020\]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-and-prognosis-of-newly-diagnosed-glioblastoma-in-adults>](https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-and-prognosis-of-newly-diagnosed-glioblastoma-in-adults)
4. [SCTIE/MS. Relatório de Recomendação - Temozolomida para o tratamento adjuvante de pacientes portadores de Gliomas de Alto Grau \[Internet\]. CONITEC. Ministério da Saúde; 2014 \[cited 2020 Jun 19\]. Available from: \[http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Temozolomida_FINAL.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Temozolomida_FINAL.pdf\)](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Temozolomida_FINAL.pdf)
5. [SCTIE/MS. Diretrizes Diagnóstico Terapêuticas - Tumor Cerebral no Adulto. CONITEC. Ministério da Saúde; 2019.](#)
6. [Temozolomide: Drug information \[Internet\]. Uptodate. 2020 \[cited 2020 Jun 26\]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/temozolomide-drug-information>](https://www.uptodate.com/contents/temozolomide-drug-information)
7. [Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352\(10\):987–96.](#)
8. [Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, 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 \[Internet\]. Vol. 10, The Lancet Oncology. 2009. p. 459–66. Available from: \[http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\\(09\\)70025-7\]\(http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70025-7\)](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70025-7)
9. [Feng E, Sui C, Wang T, Sun G. Temozolomide with or without Radiotherapy in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis. Eur Neurol. 2017 Feb 14;77\(3-4\):201–10.](#)
10. [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.](#)
11. [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 Nov;15\(11\):1532–42.](#)
12. [Technology appraisal guidance - Carmustine implants and temozolomide for the treatment of newly diagnosed high-grade glioma \[Internet\]. NICE/NHS. 27 June, 2007 \[cited 21 June, 2020\]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta121/>](https://www.nice.org.uk/guidance/ta121/)

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

Paciente de 64 anos, apresentou primeiros sintomas da doença em setembro de 2019, com déficit neurológico focal (hemiparesia à direita), quando foi diagnosticado tumor cerebral. Através de acompanhamento por exame de imagem, em março de 2020 apresentou aumento da lesão, sendo submetida à ressecção subtotal de glioblastoma grau IV. Paciente com boa recuperação pós-operatória, permanecendo com o déficit inicial, porém com melhora gradativa da força. No momento, paciente aguarda início de tratamento complementar à cirurgia - temozolomida e radioterapia.

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 rápido crescimento e prognóstico reservado. 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 e a confirmação, como em qualquer neoplasia, se dá com o exame anatomopatológico (1).

A incidência anual ajustada para idade de gliomas de alto grau 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. A sobrevida mediana apontada na literatura oscila entre 10 a 12 meses. 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%. Em nível individual, os principais fatores prognósticos são idade elevada, capacidade funcional, grau de ressecção cirúrgica e características genéticas da lesão(2).

O tratamento inicial de pacientes com glioblastoma multiforme é feito com a remoção cirúrgica da lesão. O objetivo é ressecar o máximo possível, o que nem sempre é possível devido a localização do tumor em áreas eloquentes do encéfalo e pela natureza infiltrativa da lesão. 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 (3).